

SHARON MOALEM
JUMĂTATEA
MAI BUNĂ[^]
DESPRE SUPERIORITATEA
w h

M **SHARON MOALEM**

JUMĂTATEA MAI BUNĂ

DESPRE SUPERIORITATEA IVJ u GENETICĂ YIA FEMEILOR

tfi i/y
®

JUMĂTATEA MAI BUNĂ

DESPRE SUPERIORITATEA GENETICĂ A FEMEILO

RSHARON MOALEM

JUMĂTATEA MAI BUNĂ

DESPRE SUPERIORITATEA GENETICĂ A FEMEILOR

Traducere din limba engleză de Alexandra Costache

A

TRE

IEditori:

Silviu Dragomir Vasile Dem. Zamfirescu

Director editorial: Magdalena Mărculescu

Redactare: Constantin Dumitru

Lector de specialitate: Adriana Brăescu

Design și ilustrație copertă: Andrei Gamarț

Director producție: Cristian Claudiu Coban

Dtp

:Gabriela Anghel

Corectură:

Dușa Udrea-Boborel Irina Mușătoiu

Conținutul acestei lucrări electronice este protejat prin copyright (drepturi de autor), iar cartea este destinată exclusiv utilizării ei în scop privat pe dispozitivul de citire pe care a fost descărcată. Orice altă utilizare, incluzând împrumutul sau schimbul, reproducerea integrală sau parțială, multiplicarea, închirierea, punerea la dispoziția publică, inclusiv prin internet sau prin rețele de calculatoare, stocarea permanentă sau temporară pe dispozitive

sau sisteme cu posibilitatea recuperării informației, altele decât cele pe care a fost descărcată, revânzarea sub orice formă sau prin orice mijloc, fără consimțământul editorului, sunt interzise. Dreptul de folosință al lucrării nu este transferabil. Drepturile de autor pentru versiunea electronică în formatele existente ale acestei lucrări aparțin persoanei juridice Editura Trei SRL.

Titlul original: THE BETTER HALF: An Argument for the Genetic

Superiority of Women

Autor: Sharon Moalem, MD, PhD

Copyright © 2021 by Sharon Moalem

Published by arrangement with Farrar, Straus and Giroux, New York.

O.P. 16, Ghișeul 1, C.P. 0490, București Tel.: +4 021 300 60 90 ; Fax: +4 0372 25 20 20 e-

mail: comenzi@edituratrei.ro www.edituratrei.ro

ISBN (print): 978-606-40-0807-7 ISBN (PDF): 978-

606-40-1076-6 ISBN (EPUB): 978-606-40-1492-

Arenir jumaiaea mea mai ouna

ivii-am *asumai* misiunea – ai ai ue curajos cai pui 11, dar nu fără rușine – de a trata un

subiect care până acum a fost ignorat, fără a fi cătuși de puțin departe de adevăr, și anume

noblețea și superioritatea sexului feminin.¹ - HENRICUS CORNELIUS AGRIPPA, ANTWERP,

16 APRILIE 1529

rNina autorului

Unele dintre numele, detaliile de caz și elementele de identificare ale persoanelor menționate în această carte au fost modificate pentru a proteja intimitatea pacienților, colegilor, cunoștințelor, prietenilor și rudelor. În unele cazuri, scenariile și descrierile prezentate au fost modificate sau combinate, atât pentru a oferi un nivel suplimentar de anonimat, cât și pentru a spori claritatea unei idei sau a unui diagnostic.

Această carte este menită să fie doar un volum de referință, nu și un manual de medicină și nu constituie un substitut pentru posibile tratamente ce v-au fost prescrise de către medicul dumneavoastră. Dacă suspectați că aveți o problemă medicală, vă îndemn să solicitați asistență medicală competentă.

Introducere

Iată câteva noțiuni de bază²: femeile trăiesc mai mult decât bărbații. Femeile au sisteme imunitare mai puternice³. Femeile riscă mult mai puțin să sufere tulburări de creștere sau dezvoltare⁴. Ele sunt capabile să perceapă semnificativ mai multe culori decât bărbații⁵ și, per total, se luptă mai bine cu cancerul. Femeile sunt pur și simplu mai puternice decât bărbații în orice stadiu al vieții. Dar de ce?

Această întrebare a început să mă obsedeze într-o seară de vară. Mă aflam într-o ambulanță care se grăbea să mă ducă la spital după accidentul grav de mașină în care fusesem

implicat. Întins pe targă și cuplat la diverse aparate, mi-am amintit două momente din trecut pe care le-am re trăit cu toată intensitatea. Unul dintre ele, de când eram medic la prematurii din Secția de Neonatologie-Terapie Intensivă, iar celălalt, mai vechi cu 10 ani ca primul, de pe vremea când aprofundam neurogenetica și mă ocupam de oameni aflați în ultimii ani de viață.

Apoi, în mijlocul haosului din interiorul ambulanței, am avut o revelație. Cu toții trecem prin momente de viață care ne fac să punem la îndoială unele supoziții fundamentale. Cele două lucruri la care m-am gândit în seara aceea de vară și momentul de cristalizare ce a urmat au condus la argumentele pe care le voi prezenta în această carte. Teza este următoarea: din punct de vedere genetic, femeile sunt superioare bărbaților.

Când am început să fac cercetări de neurogenetică (știință care se ocupă cu studiul componentei genetice a bolilor neuronale degenerative), m-am lovit de un obstacol neașteptat: găsirea unui număr suficient de oameni în vârstă care să fie sănătoși și care să dorească să participe la studiul nostru. Chiar dacă eram pregătit cu întrebările perfecte pentru obiectivul studiului și chiar dacă aveam toată susținerea financiară necesară pentru a face testele dorite, mă găseam adesea blocat și trebuia să amân procedurile din cauză că nu

găseam destui voluntari sănătoși de vârstă înaintată. În anumite cazuri, procesul de recrutare putea dura ani întregi.

Pentru mine, Sarah a fost o adevărată binecuvântare. Are aproape 90 de ani, implanturi de titan la ambele șolduri și este aproape de neoprit, chiar dacă se sprijină pe un cadru. Programul ei săptămânal arată cam așa: un curs de pictură în acuarelă, înot și un curs de gimnastică aerobă, finalizate glorios cu o seară de dans. Și dacă nu-i destul, Sarah se duce aproape zilnic la evenimente organizate de diferite centre pentru seniori din oraș. Este membru al unei organizații de voluntari care fac vizite vârstnicilor internați în spital, fără familie sau prieteni cu care să-și petreacă timpul. Întâmplător, Sarah e și bunica mea. Ceilalți membri ai familiei îmi cer adesea să vorbesc cu Sarah și să o conving să se mai potolească. Toată lumea își face griji că ar avea un program mult prea încărcat. Răspunsul meu este mereu același: îi merge atât de bine tocmai pentru că este atât de activă și își găsește activități zilnice interesante. Și mai important – dacă nu ar fi așa de sociabilă, nici eu nu aș mai găsi voluntari în vârstă pentru studiile mele.

Bunica mea a început să mă ajute cu recrutarea voluntarilor în urmă cu aproape 20 de ani și nici atunci nu se sfia să îmi dea sfaturi: „N-o să convingi nici măcar o singură persoană să te ajute dacă porți mereu halatul ăla alb înspăimântător, cu ecusonul în piept. Dacă aș fi în locul tău, aș încerca să renunț la el. Nici asistenta ta nu ar trebui să îl poarte. Ne sperie. Mie îmi aduce aminte de toate operațiile pe care le-am făcut – de ce aș avea nevoie de așa ceva? Fără halat, arăți și tu ca un om normal. În definitiv, tu le ceri oamenilor să-ți dea acces la o parte din viețile lor, ceea ce e foarte important. O să vezi – așa vei găsi mulți oameni dornici să te ajute”.

Am ascultat-o și am renunțat la halatul alb. A mers! După ce le-am prezentat studiul unor potențiali voluntari, îmbrăcat în haine obișnuite, neam trezit cu mai mulți amatori decât aveam nevoie. Singura problemă era că, și dacă ar fi fost de acord să participe la studiu toți cei prezenți, tot rămânea un mare deficit de persoane dintr-un anumit segment demografic. Pur și simplu nu erau destui bărbați.

În medie, femeile de vârsta a treia trăiesc cu patru-șapte ani mai mult decât bărbații de aceeași vârstă⁶. Această discrepanță la nivel de longevitate devine și mai pronunțată pe

măsură ce ne apropiem de limitele extreme ale speranței de viață umane. Peste vârsta de 85 de ani, femeile sunt de două ori mai numeroase decât bărbații. În cazul centenarilor, avantajul femeilor e și mai mare: din 100 de oameni în viață care au atins vârsta de 100 de ani, 80 sunt femei și doar 20 sunt bărbați.*

Sărim înainte cu zece ani, la o seară de toamnă timpurie în care frunzele abia începuseră să-și schimbe culoarea. Am primit un mesaj prin dispecerul spitalului - eram trimis la Secția de Neonatologie-Terapie Intensivă (SNTI). Rebecca, asistenta de serviciu, m-a așteptat la lavoar și mi-a dat raportul cu privire la doi bebeluși născuți prematur care fuseseră internați cu câteva zile în urmă. Jordan și Emily erau gemeni dizigoți, născuți la doar 25 de săptămâni - cu mai mult de trei luni mai devreme față de data la care trebuiau să se nască. Mi-am pus un halat curat, mănuși albastre din nitril și o mască - ultimul lucru de care aveau nevoie acești copilași era să fie expuși la ceva ce aș fi putut aduce fără să vreau din holul spitalului unde mă aflu cu câteva minute înainte să primesc mesajul.

Rebecca lucra în spital de peste trei decenii și, în ciuda programului lung și a muncii foarte dificile de la SNTI, n-ai fi zis în niciun caz că avea 60 de ani. Avea un fel de a fi și o voce care îți dădeau încredere, indiferent cât de nefericită era situația. Majoritatea angajaților, inclusiv mulți dintre doctori, îi cereau adesea părerea atunci când aveau de gând să schimbe schema de tratament pentru cei mai mici pacienți ai spitalului. Asistentă-șefa la SNTI Nivelul 4, Rebecca se pricepea foarte bine să se ocupe de copiii născuți prematur. Ce mi-a spus în acea seară avea să-mi schimbe nu doar cursul cercetărilor, ci și restul vieții.

Din fericire, cei mai mulți dintre noi nu suntem conștienți de eforturile zilnice pe care trebuie să le depună un bebeluș născut prematur doar pentru a supraviețui. Mici și fragili, ei trebuie să se lupte pentru viață singuri în căsuțele lor translucide. Aceste incubatoare, pânțele artificiale concepute rudimentar, reprezintă un mediu controlat pentru micuți, până când devin destul de mari și de puternici încât să nu mai aibă nevoie de ele.

Nivelul 4 de la SNTI găzduiește de regulă cei mai mici și mai bolnavi dintre micuții născuți prematur. Multe dintre incubatoarele folosite aici au un sistem de filtrare a aerului care menține scăzut nivelul riscului de infecție, protejându-i pe bebeluși de mediul exterior. Incubatoarele produc, de asemenea, nivelul optim de umezeală în aer. Atunci când copiii se nasc foarte devreme, adesea încă nu li s-a format pe deplin pielea și nu le poate oferi bariera necesară împotriva deshidratării.

Se investește o cantitate enormă de tehnologie și de capital uman în puținii pacienți prețioși care ocupă aceste containere de plexiglas. Asistentele, medicii și membrii familiei sunt cu toții prinși în lupta constantă pentru a-i ține pe acești bebeluși în viață, pentru a-i încuraja să crească și să se dezvolte.

E greu să te obișnuiești cu sunetele echipamentelor de la SNTI. Ventilatoarele vibrează, monitoarele bâzâie și, ocazional, mai sună și câte o alarmă, suficient de tare încât să-i dezorienteze chiar și pe medicii cei mai tari de îngere. Nu e de mirare că există studii care arată că spectacolul de lumină și sunet al medicinei moderne poate avea un impact negativ asupra sănătății bebelușilor născuți prematur (doctorii încearcă în ultima vreme să rezolve această problemă)⁷.

Am făcut cunoștință cu SNTI în mod dur și rapid, mai întâi ca student, apoi ca medic. În timpul petrecut acolo, am oscilat de la minunare totală la teroare deplină și adesea am simțit ambele emoții în succesiune rapidă - uneori chiar simultan.

Totuși, în cea mai mare parte a timpului aștepți. Chiar dacă medicina a avansat foarte mult de-a lungul anilor, aceste trupuri foarte tinere au nevoie de timp mai mult decât de orice

altceva. Bebelușii se află într-un soi de luptă inversă împotriva timpului – biologic vorbind, au nevoie de cât mai mult timp. Ei ajung la SNTI din tot felul de motive, desigur, dar în cele mai multe cazuri din cauză că nașterea prematură pune în pericol creierul și plămânii, care au nevoie de mai mult timp de dezvoltare decât celelalte organe.

Adesea, una dintre cele mai mari provocări pentru cei mai mici bebeluși născuți prematur este nivelul de dezvoltare al plămânilor – ceea ce le și determină șansele de supraviețuire.⁸ Plămânii copiilor născuți prematur trebuie să obțină oxigen și să elibereze dioxid de carbon la o rată compatibilă cu viața cu mult înainte ca ei să fie pregătiți pentru așa ceva. Încă nu suntem siguri de ce unii copii se nasc prematur, iar alții ajung până la termen. Din fericire, odată cu trecerea timpului, am dezvoltat tipuri de intervenții îmbunătățite care să le crească șansele de supraviețuire.⁹

Adesea, reglarea temperaturii corporale și ținerea la distanță a trilioanelor de microbi care sunt mereu în căutarea unei ținte facile se pot dovedi a fi prea mult pentru un bebeluș născut prematur. Separați de protecția învăluitoare a pântecelui cu mult înainte de a fi pregătiți să facă față provocărilor externe, este un miracol că acești bebeluși pot supraviețui luni întregi înainte de termen. Dar ei reușesc. Tot felul de lucruri pot contribui la moartea sau la supraviețuirea unui copil născut prematur – de la vârsta gestațională la naștere până la dificultăți neprevăzute care apar ulterior. În mod surprinzător, unul dintre cei mai importanți indicatori ai potențialului succes în fața adversităților vieții se referă la un lucru foarte simplu, pe care urma să îl descopăr curând.

După ce i-am examinat pe Jordan și pe Emily, Rebecca m-a condus printr-un hol lung într-o cameră liniștită unde puteam petrece câteva minute cu părinții. Adesea, spitalele nu au spațiul fizic necesar pentru a permite familiilor îngrijorate să se reunească în mod confortabil. Aveam mare noroc să dispunem de o cameră pentru asemenea zile.

Am început să discut cu Sandra și Thomas despre planul de tratament pentru gemeni, dar nu am apucat să vorbesc foarte mult, pentru că au început să îmi povestească ce demersuri au făcut pentru a deveni părinți. După mai multe tentative eșuate, numeroase injecții cu hormoni și chiar inseminare în vitro, aproape că renunțaseră la ideea de a mai avea copii biologici.

Într-un final s-a întâmplat. Au fost copleșiți de bucurie când au descoperit că Sandra era însărcinată, dar au încercat să nu se lase duși de val la început. Știau din experiența personală cât de repede se pot transforma veștile bune în vești proaste. Totuși, odată cu trecerea zilelor, apoi a săptămânilor, au început treptat să-și permită să creadă că această sarcină le-ar putea aduce fericirea. Atunci când ecografia a arătat că Sandra și Thomas nu așteptau un copil, ci doi, visul lor de a avea o familie părea în sfârșit să se împlinească. Chiar în clipa în care și-au permis să se relaxeze, a lovit ghinionul. De unde își imaginau cum ar fi apartamentul lor liniștit din Brooklyn umplut de sunetele pline de viață ale celor doi copii mici, au ajuns în situația să nu poată decât să speră și să se roage ca gemenii să supraviețuiască.

Într-o seară, Rebecca mi-a trimis un mesaj în care spunea că nu-i place cum arată Jordan. Experiența de ani de zile o învățase că instinctele ei nu dădeau greș aproape niciodată. Din moment ce aveam grijă de gemeni încă de la internare, eram chiar interesat să îi văd. Treceau prin schimbări atât de rapide față de ziua în care fuseseră aduși, încât vestea dată de Rebecca m-a îngrijorat. Era adevărat că, după două săptămâni la SNTI, Emily și Jordan

reuşeau, din fericire, să respire pe cont propriu, dar ştiam că încă nu se aflau în afara oricărui pericol.

Pe drum spre incubatorul lui Jordan, am încercat să nu mă încurc în toate firele provenite de la sumedenia de maşinării care ajutau acest copil să trăiască. După ce trecuse prin aceeaşi rutină prin care treceam şi eu de fiecare dată când intram în secţie – spălat pe mâini, îmbrăcat halatul, mănuşi şi mască –, Rebecca mi s-a alăturat lângă incubator. Ştiam amândoi că starea copiilor de aici poate fi precară pentru pacienţii atât de mici. Rebecca m-a prevenit că ar trebui să mă aştept la ce e mai rău în cazul lui Jordan. Avea dreptate. Douăsprezece ore mai târziu, Jordan a murit.

M-am întâlnit cu Rebecca după câţiva ani, de data asta în sala de mese a spitalului. Mă transferasem la altă instituţie, dar revenisem pentru a ţine un curs. După atât de mulţi ani de muncă devotată, Rebecca se pregătea să iasă la pensie la sfârşitul lunii şi abia aştepta să stea mai mult timp cu cei şapte nepoţi şi cei doi strănepoţi ai săi. I-am spus că aveam încă vii în minte momentele petrecute alături de ea în acea noapte la SNTI.

— Da, nu uiţi niciodată aşa ceva, mi-a răspuns ea. încă îmi aduc aminte fiecare feţişoară.

A întins mâna după ceaşca de cafea şi a sorbit din ea.

— Voiam să te întreb ceva, am spus eu. în noaptea aceea de la SNTI – cum ţi-ai dat seama că Jordan nu era bine? Ce anume te-a făcut să crezi că nu avea să supravieţuiască?

— Nu sunt sigură... dar când faci treaba asta aşa de multă vreme, îţi dezvoltă o anumită intuiţie; şi multe dintre deciziile pe care le luăm aici ţin doar de judecata noastră. Câteodată poate să fie chiar ceva ce analizele şi testele de laborator nici nu-ţi arată iniţial. Poate că ţine doar de intuiţie. Un lucru e însă cert: la SNTI e aproape întotdeauna mai greu pentru băieţi decât pentru fete şi cred că nu e vorba doar de SNTI... Se fac deja 12 ani de când mi-am pierdut soţul, iar majoritatea prietenelor mele sunt şi ele văduve.

Am reflectat în tăcere la ceea ce tocmai îmi împărtăşise Rebecca. Nu puteam să nu mă gândesc la bunica mea şi la deficitul de bărbaţi în ultimele stadii ale vieţii umane. Parcă tot ce studiasem şi tot ce văzusem în practica clinică se aşeza într-o schemă coerentă în acel moment, iar ceea ce rezulta din ceaţa anilor de studiu era o întrebare clară şi deosebit de pertinentă.

— Am fost învăţat că bărbaţii sunt sexul puternic, însă tot ce am văzut până acum, şi în practica clinică, şi în studiile mele de genetică, contrazice această idee. De ce par bărbaţii a fi, de fapt, sexul mai slab? am întrebat.

— Poate că nu pui întrebarea corectă, a răspuns ea gânditoare, amestecând cafeaua rămasă în ceaşcă. în loc să te concentrezi asupra slăbiciunii bărbatului, mai bine te-ai întreba ce anume face femeia mai puternică.

Am găsit răspunsul la întrebarea Rebeccăi şase ani mai târziu. Era o zi minunată de vară – perfectă pentru a merge cu maşina până la plajă. Ieşise soarele în cele din urmă, după o iarnă foarte lungă şi după o primăvară foarte ploioasă. îi promiseseam soţiei mele, Emma, că o să ieşim împreună, doar noi doi, şi, cum nici nu eram de gardă în ziua aceea, mi-am şi închis telefonul. Ultimul lucru pe care mi-l aduc aminte este că am întins braţul să o iau de mână în timp ce conduceam spre est pe o stradă în mare parte pustie. Cântam după radio – era melodia pe care dansaserăm prima dată: Dance Me to the End of Love a lui Leonard Cohen.

Mai târziu, martorii au spus că am fost loviţi în plin din lateral de cineva care trecuse pe roşu şi care se lansase în direcţia noastră cu peste 70 de kilometri la oră. Maşina noastră s-a rostogolit de două ori. Impactul a fost violent; plafonul maşinii s-a îndoit şi nu s-a declanşat

niciunul dintre airbaguri. Din cauza avariilor extinse ale mașinii, echipele de salvare se așteptau să găsească înăuntru oameni cu traumatisme îngrozitoare. Am avut mare noroc că am supraviețuit.

Aveam amândoi câteva contuzii și tăieturi de la sticla securizată care se spărsese și căzuse peste noi când s-a răsturnat mașina. Având în vedere ceea ce tocmai pățiserăm, rănila noastre s-au dovedit a fi minore și destul de similare, însă rănila Emmei erau nițel mai grave. Știți la ce mă gândeam cât eram imobilizat pe targă în ambulanța care gonia spre spital? Mă gândeam la cât eram de recunoscător că, din punct de vedere genetic, Emma era femeie și că avea doi cromozomi X.

Mi-am adus aminte că Rebecca îmi sugerase să mă întreb de ce sunt femeile mai puternice atât la începutul, cât și la sfârșitul vieții. Știam deja din activitatea clinică și din cercetările mele că, deși rănila soției mele erau la fel cu ale mele, ea avea mai multe șanse de a se recupera mai bine și mai repede decât mine¹⁰. Rănila ei aveau să se vindece mai repede, iar în cazul ei riscul de apariție a unor infecții ulterioare era mai redus, datorită sistemului ei imunitar superior. Una peste alta, prognosticul ei avea să fie aproape sigur mai bun ca al meu.

Asta se datora faptului că organismul ei putea folosi doi cromozomi X¹¹, în vreme ce al meu putea folosi doar unul. Să trecem în revistă principalele diferențe cromozomiale dintre sexe: celulele tuturor persoanelor cu structură genetică feminină prezintă doi cromozomi X, în vreme ce structura genetică masculină este XY^{**}. Când trebuie să facă față traumatismelor suferite în decursul vieții, persoanele cu structură genetică feminină dispun de opțiuni. Spre deosebire de persoanele cu structură genetică masculină.

Cei doi cromozomi sexuali ne sunt transmiși de părinții biologici înainte de naștere.

Superioritatea genetică a soției mele a început cu mult timp înainte să ne cunoaștem. Când avea doar 20 de săptămâni și se afla în pântecele mamei sale, ea deja avea un avantaj asupra mea în privința supraviețuirii, care urma să se păstreze pe întreaga durată a ciclului de viață uman. Avantajul rămâne chiar dacă luăm în calcul alți factori de risc ce țin de stilul de viață și de comportament, cum ar fi posibilele pericole de la locul de muncă și suicidul. De la bun început, ea avea mai multe șanse de a trăi mai mult decât mine, indiferent ce obstacole îi scoate în cale viața.

Soția mea nu e avantajată doar în ceea ce privește longevitatea. Spre exemplu, riscul să dezvolte cancere la organe pe care le avem amândoi este mai mic decât în cazul meu. Dacă totuși se îmbolnăvește, ea are șanse mai mari de supraviețuire – cercetările arată că femeile răspund mult mai bine la tratamente decât bărbații. Bineînțeles că mai multe femei ajung să sufere de cancer mamar, dar, per total, numărul deceselor provocate de cancer e mai mare în rândurile bărbaților decât în rândul femeilor.

Costul pe care par să-l plătească femeile pentru că au un sistem imunitar mai agresiv – care e mai eficient atât în lupta cu microbii invadatori, cât și cu celulele maligne – este că sistemul e autocritic din punct de vedere imunologic. Probabilitatea ca sistemul imunitar să se atace pe sine însuși este mai mare la femei¹², ceea ce se întâmplă în boli precum lupusul și scleroza multiplă. Deci mie îmi revine avantajul că riscul de a dezvolta o boală autoimună este mai mic.

În acea seară în care ne grăbeam către spital, eu știam că celulele soției mele deja începuseră să se dividă, trecând printr-un proces de selecție celulară pentru a face față microbilor care probabil că îi intraseră în corp în momentul impactului. Ele deja începuseră să folosească înțelepciunea genetică colectivă cu care fuseseră înzestrate pentru a repara

țesuturile lezate. în fiecare zonă a organismului, celulele ei – fie că era vorba de leucocitele care fac parte din sistemul imunitar, fie de celulele epiteliale care formează pielea – treceau printr-un proces flexibil și puternic de selecție genetică. Corpul meu, fiind compus din celule identice din punct de vedere genetic, nu avea această opțiune.

Deși fiecare femeie are doi cromozomi X în fiecare dintre celulele sale, fiecare celulă poate folosi doar unul dintre aceștia. Celulele soției mele folosesc fie cromozomul X moștenit de la tatăl ei, fie pe cel moștenit de la mama ei. Celulele mele nu își pot permite acest lux. Fiecare dintre celulele mele trebuie să folosească același cromozom X, cel moștenit de la mama mea, în vreme ce cromozomul Y nu face mare lucru și, după accident, n-a putut decât să privească neajutorat la ce se întâmpla.

Această capacitate de a folosi cromozomi X diferiți este unul dintre principalele motive pentru superioritatea genetică a soției mele. în vreme ce rezerva noastră se umplea cu baloane pe care scria ÎNSĂNĂTOȘIRE GRABNICĂ, celulele din corpul ei foloseau cromozomi X diferiți și continuau să se dividă cu rapiditate. Ceea ce a început ca o separare egală între celulele care foloseau cromozomul X de la mamă și celulele care foloseau cromozomul X de la tată acum ajunsese la o cu totul altă distribuție – se folosea cromozomul X care se întâmpla să fie mai eficient în gestionarea problemei¹³.

Chiar înainte să ajungă primele echipe de salvare, celulele albe aleseseră cromozomul X cel mai potrivit și îl foloseau ca să se dividă. Pentru a face față procesului de vindecare, aceeași competiție celulară pentru cel mai bun cromozom X avea loc, cel mai probabil, și în tot restul organismului ei. Dacă ați fi privit în interiorul corpului meu așteptându-vă să găsiți același lucru, ați fi fost dezamăgiți.

Posibilitatea de a folosi doi cromozomi X le oferă femeilor o mai mare diversitate genetică. Abilitatea de a apela la această cunoaștere genetică diversă este motivul pentru care femeile ies mereu învingătoare. Indiferent dacă este vorba despre supraviețuirea unei fete la SNTI, capacitatea femeilor de a combate infecțiile sau riscul mai mic de a suferi de dizabilități intelectuale legate de cromozomul X, totul se reduce la faptul că femeile dispun de un grad de flexibilitate genetică pe care bărbații nu-l au.

Deși aparținem aceleiași specii și suntem mai mult asemănători decât diferiți, există un motiv important pentru care femeile sunt mai înzestrate din punct de vedere genetic. însăși existența noastră a depins de acest lucru timp de milioane de ani. Fiind sexul puternic, din punct de vedere genetic, femeile au supraviețuit suficient de mult pentru a asigura, la rândul lor, supraviețuirea urmașilor – adică supraviețuirea noastră, a tuturor.

Cercetările mele originale de genetică, precum și decoperirile clinice, experiențele mele de viață, munca inovatoare a colegilor mei și descoperirile oamenilor de știință care au contestat doctrinele vremurilor lor au culminat cu înțelegerea acestui fapt de netăgăduit: femeile sunt sexul mai puternic.

în Jumătatea mai bună voi explora principalele provocări care apar în decursul vieții și voi arăta cum femeile le înving pe toate și îi lasă în urmă pe bărbați atunci când vine vorba de longevitate, reziliență, intelect și vitalitate. Mă voi ocupa de modul în care medicina, educația și mai toate celelalte zone ale cunoașterii au ignorat acest fapt.

Când eram student la medicină, am învățat că trebuie să mă aștept ca pacientele mele să acuze o sumedenie de efecte secundare la medicamentele prescrise. Am fost de asemenea învățat că motivul ține de comportament – că femeile sunt pur și simplu mai vocale în exprimarea problemelor lor și că, în general, se duc la doctor mai des decât bărbații.

Dar dacă e vorba doar de o predispoziție a femeilor de a fi mai vocale în exprimarea problemelor, atunci de ce atât de multe femei suferă efecte secundare grave ca urmare a administrării de medicamente și necesită intervenții medicale semnificative? Un studiu realizat de United States General Accounting Office (GAO)*** pe un eșantion de zece medicamente care fuseseră retrase de pe piață a arătat că opt dintre ele s-au dovedit a fi mult mai periculoase pentru femei¹⁴. În plus, femeile sunt cele care primesc frecvent, în mod neintenționat, supradoze de la medicii care încearcă să le trateze.

Deși se știe de ani de zile că, din punct de vedere medical, femeile sunt mai sensibile la compușii chimici, cum ar fi alcoolul, în mare parte prescriem și tratăm în continuare ambele sexe genetice ca și cum ar fi identice. Acest lucru trebuie să se schimbe. Cu aproape 20 de ani în urmă, Institutul de Medicină al Academiei Naționale a Științelor a publicat un raport care menționa următoarele: „A fi bărbat sau femeie este o variabilă umană de bază”¹⁵, cu importanță deosebită, care ar trebui luată în considerare”. Haideți atunci să o luăm în considerare.

În afara obstetricii și a ginecologiei, descoperirile incredibile din medicina modernă, de pe urma cărora beneficiem cu toții, au fost realizate aproape în întregime în urma unor cercetări care au folosit exclusiv participanți de sex masculin, animale de sex masculin și țesuturi și celule provenite de la donatori de sex masculin. Aceste goluri semnificative din cercetare, create de lipsa animalelor de sex feminin și a țesuturilor și celulelor feminine în testarea preclinică a medicamentelor, pun majoritatea medicilor în poziția de a estima sau, în cel mai rău caz, chiar de a ghici care ar fi doza sau tratamentul cel mai bun pentru pacienții lor care sunt femei din punct de vedere genetic.

Privind în urmă, atunci când elaboram studii de testare a capacității de anihilare a microbilor pentru un antibiotic pe care l-am descoperit cu aproximativ 20 de ani în urmă, îmi aduc aminte cât eram de naiv cu privire la includerea femeilor în cercetarea de bază și clinică. Ca să testez suplimentar efectele unuia dintre medicamentele pe care le descoperisem, am contactat o companie specializată în efectuarea de experimente independente, astfel încât să îmi pot confirma sau demonta propriile descoperiri. Când am conceput studiile pe care voiam să le realizeze, am presupus că vor folosi un număr egal de șoareci masculi și femele.

M-am înșelat. Au folosit doar șoareci masculi. Aveam să aflu că nu erau singurii care procedau așa. Toată lumea făcea exact la fel. Când am întrebat de ce, mi s-a spus că era pur și simplu mai ușor (și mai ieftin) să se folosească masculi. În mod interesant, așa cum urma să descopăr, șoarecii femele pot avea sisteme imunitare mult mai puternice, ceea ce poate complica rezultatele unui experiment care încearcă să vindece infecțiile în mod egal la ambele sexe.

Într-adevăr, am subestimat abilitățile fizice ale femeilor și am ignorat forța lor genetică mult prea mult timp. În Jumătatea mai bună, voi arăta cum anume percepțiile noastre, sistemul de sănătate și cultura din cercetare trebuie să se schimbe. Viitorul

medicinii și continuitatea noastră ca specie depind de asta

.* Pe vremuri, se considera că diferența de longevitate dintre sexe ar putea fi explicată prin circumstanțe de natură comportamentală. De exemplu, mai mulți bărbați au murit în timp ce-și efectuau serviciul militar sau pentru că au fost angrenați în ocupații mai periculoase. Acum știm că avantajul femeilor în privința longevității poate fi atribuit unor factori de natură biologică. (N.a.)

** Mai raritatea oamenilor moștenesc doi cromozomi sexuali, notati în mod 5-XO- 47-XXX, 47.XXY și 47.XYY. (N.a.)

*** Un fel de „curte de conturi” care lucrează pentru Congresul american. (Nx)

,Datele problemei

Aceasta este o carte despre alegeri. Nu e vorba despre alegerile pe care le facem în mod conștient zi de zi, ci despre alegerile biologice care se fac în fiecare secundă, în organismul fiecărei persoane cu structură genetică feminină. Acest fenomen se declanșează în secunda în care ovulul mamei acceptă spermatozoidul tatălui și începe procesul de fecundație.

Iată câteva elemente de biologie de bază care vor deveni necesare pe măsură ce îmi dezvolt argumentația¹⁶: fiecare celulă umană are în total 46 de cromozomi. Doi dintre aceștia sunt cromozomi sexuali. Dacă ai moștenit perechea XX, ești femeie din punct de vedere genetic, iar dacă ai moștenit perechea XY ești bărbat.***

La fel ca un set de enciclopedii, cele 23 de perechi de cromozomi umani conțin gene care furnizează informația genetică fără de care viața noastră nu ar fi posibilă. Se pare că cele 23 de perechi de cromozomi conțin aproximativ 20 000 de gene. Unii dintre cromozomi conțin mai multe gene decât alții, dar fiecare este la fel de important ca toți ceilalți.

În cea mai mare parte, fiecare dintre cele 23 de perechi cromozomiale are în comun versiuni ale aceluiași gene, în afară de cazul în care ești bărbat din punct de vedere genetic și ai moștenit un cromozom X și un cromozom Y. Cromozomul X conține aproximativ 1 000 de gene, dar cromozomul Y conține doar în jur de 70, dintre care majoritatea se ocupă cu producerea spermei****. Ani de zile s-a considerat că una dintre genele din componența cromozomului Y este responsabilă și pentru pilozitatea excesivă dezvoltată pe urechile bărbaților pe măsură ce îmbătrânesc, termenul medical fiind hipertricoză auriculară. Studiile mai recente arată că nici această trăsătură neplăcută nu mai poate fi atribuită doar cromozomului Y.

Chiar și fără să înțelegem toate procesele științifice care au loc în timpul concepției, am ajuns într-o etapă a evoluției noastre ca specie în care actul sexual nu mai este necesar pentru a face un copil. Ne îndreptăm spre punctul în care vom stăpâni artele manipulării concepției¹⁷. Fiind cândva doar de domeniul științifico-fantastic, tehnologiile de reproducere asistată – prin care se poate fertiliza un ovul uman în afara corpului în condiții de laborator extrem de sterile – sunt acum comune. Suntem însă capabili de mult mai mult decât atât. Putem crea un copil folosind material genetic și celular de la trei părinți diferiți și putem chiar să ne edităm propriul ADN.

Totuși, procesul considerat „natural” de concepție e departe de a fi și simplu. Înjur de 500 de milioane de spermatozoizi pornesc pe drumul spre ovul înotând prin tractul reproductiv al mamei cu o viteză remarcabilă. Trec prin cervix și uter și ajung în final în una dintre trompele uterine. Acolo întâlnesc un ovul. Și, indiferent dacă sperma care reușește să pătrundă prin straturile exterioare ale ovulului poartă un cromozom X sau unul Y, acesta va fi cel care stabilește cursul genetic ce va determina soarta biologică a copilului. Totul, de la riscul de a suferi de cancer sau de o boală neurologică, boala Alzheimer, de exemplu, sau abilitatea de a combate infecțiile virale se decide în această clipă, în funcție de cromozomii sexuali moșteniți: XX (femeie) sau XY (bărbat).

Sexul biologic al unei persoane nu este întotdeauna același cu genul acesteia¹⁸. Genul depinde nu de cromozomii sexuali, ci de cum ne simțim: bărbat sau femeie sau orice altceva între sau dincolo de acești doi poli. Genul este o percepție proprie a persoanei și un mod de autoidentificare, precum și un rol pe care și-l poate asuma aceasta în societate. Genul li se atribuie adesea copiilor la naștere, în funcție de cromozomii sexuali și de anatomia genitală externă. Acest lucru se poate întâmpla cu mult înaintea nașterii, fie în urma unei ecografii, fie a unei analize cromozomiale a fătului, pe baza unui test de sânge al mamei.

Indivizii pot să-și accepte cu ușurință sau să-și schimbe genul, care se poate alinia sau nu cu cel asumat în orice moment al vieții. Totuși, când vine vorba de cromozomii sexuali și de efectele colosale pe care le au asupra vieții noastre, nu avem de ales. Indivizii nu aleg să moștenească un cromozom Y sau doi cromozomi X sau orice altă combinație a acestora. În cazul diferențierii sexuale la oameni, la nivelul genelor pot avea loc variații genetice care să afecteze desfășurarea dezvoltării fizice. Gena SRY, care se găsește doar pe cromozomul Y, este un element crucial în diferențierea sexuală, deoarece declanșează procesul de dezvoltare a testiculelor din gonadele cu potențial dublu ale fătului, iar testiculele secretă apoi testosteron. Cascada de procese puse în mișcare la nivel celular de către gena SRY mai are ca rezultat și dezvoltarea organelor genitale externe masculine. Dar dacă celulele unei persoane cu un cromozom X și un cromozom Y nu pot răspunde la testosteron, atunci, în aceste cazuri rare, persoana se va dezvolta extern ca femeie, dar intern cu testicule și fără uter, trompe uterine sau cervix. O astfel de situație apare în cazul sindromului de insensibilitate completă la androgeni sau SICA, un defect genetic determinat de o mutație moștenită a genei ce codifică receptorul androgenic (gena RA). Majoritatea acestor indivizi XY nu știu că au respectivul sindrom până la pubertate, când nu li se declanșează menstruația.

De asemenea, în cazuri rare, se poate întâmpla ca un bebeluș născut cu doi cromozomi X să se dezvolte fizic ca și cum ar fi de sex masculin din punct de vedere genetic¹⁹. Acest lucru se întâmplă atunci când o mică parte a cromozomului Y, cea care deține gena SRY, este moștenită alături de doi cromozomi X. Deși nu este o situație comună, este posibil și ca un copil să se nască și să se dezvolte intern și extern ca bărbat, fără să aibă gena SRY sau vreo altă parte a cromozomului Y. Am fost implicat în descoperirea unei alternative de dezvoltare sexuală masculină excepțional de rară. Este vorba despre un băiat pe nume Ethan, de sex masculin din punct de vedere biologic, cu doi cromozomi X și fără genă SRY sau alți factori genetici care pot cauza inversarea de sex – ceva ce se credea că ar fi imposibil din punct de vedere genetic. Ceea ce am descoperit însă a fost că Ethan avea gena SOX3 duplicată, ceea ce, în cazul său, a transformat o persoană cu structură genetică feminină, cu doi cromozomi

X, într-o persoană cu caracteristici fizice masculine. Gena SOX3 este considerată predecesorul genetic al genei SRY și amândouă joacă un rol crucial în diferențierea sexuală. Dezvoltarea sexuală umană este complexă. Chiar și astăzi, geneticienii și specialiștii din domeniul biologiei dezvoltării încă încearcă să descurce căile aparent nefârșite ce duc la diferențierea sexuală. Știm totuși că sexul cromozomial și diferențele dintre sexe sunt biologice și iată de ce: ovulele umane conțin un singur cromozom X, ceea ce face ca sperma să fie cea care determină sexul biologic al copilului. Dacă un spermatozoid poartă cromozomul Y, cel mai adesea, în final, se va dezvolta un băiat din punct de vedere genetic. Toate celulele ce compun acest băiat vor fi nevoite să folosească același cromozom X, cel moștenit de la mamă. Pe de altă parte, dacă spermatozoidul poartă un cromozom X, atunci din ovulul fertilizat se va dezvolta, urmând o cale genetică preprogramată, o fată.

În cea mai mare parte a istoriei umane, pur și simplu nu am știut ce anume determină sexul unui copil sau cel puțin nu aveam uneltele necesare pentru a dovedi, cu certitudine științifică, cum anume se produce diferențierea sexuală. Existau multe teorii, iar membri respectați ai diverselor culturi se bazau pe semne de la zei sau pe calendare lunare care mai de care mai elaborate. În India, încă există persoane care recurg la remedii ayurvedice străvechi în încercarea de a asigura nașterea unui băiat. Unele femei bisericăse mi-au spus chiar că au fost încurajate să se concentreze asupra imaginilor unor sfinți în timpul actului sexual pentru a crește probabilitatea de a naște un fiu evlavios.

În decursul istoriei, importanța faptului de a avea un copil de sex masculin (în special într-o societate patriarhală în care moștenirea poziției și a proprietății se transfera strict urmașilor de sex masculin) i-a făcut pe oameni să încerce aproape orice pentru a înclina balanța în favoarea lui XY²⁰. Cu mai mult de 2 000 de ani în urmă, Aristotel s-a aplecat și el asupra acestei probleme, cel mai probabil la cererea unor protectori mai în vârstă, de sex masculin, care doreau să se asigure că vor dobândi un urmaș tot de sex masculin. Aristotel era deja fascinat de originile embriologice ale animalelor, colecționând și disecând orice embrion care-i ieșea în cale. Abundente și accesibile, și din punct de vedere al dimensiunii, erau ouăle fecundate ale unei păsări ale unei păsări domestice comune: găina.

Aristotel și-a consemnat descoperirile în paginile lucrării Despre generarea animalelor, publicată la mijlocul secolului al IV-lea înainte de erei noastre²¹. Aici, Aristotel descria cu acuratețe, după standardele de azi ale științei, unele dintre variațiile posibile la începutul vieții. A teoretizat corect că anumite animale (asemenea găinilor pe care le diseca), ies din ouă, mamiferele placentare ajung pe lume prin procesul nașterii, iar alte vietăți, cum ar fi rechini, fac ouă din care ies pui în interiorul mamei. Se consideră că Aristotel este primul care a înțeles rolul placentei și al cordonului ombilical.

Dar în privința modului în care se diferențiază dezvoltarea bărbaților și a femeilor, teoriile lui Aristotel nu au trecut testul timpului. El a postulat că sexul copilului este determinat de cantitatea de căldură oferită de partenerul de sex masculin în timpul actului sexual. Astfel, o anumită cantitate de căldură era o substanță energetică necesară pentru dezvoltarea tuturor copiilor. Cu cât oferea tatăl mai multă căldură embrionului, cu atât mai probabil era ca din embrion să se dezvolte un băiat. Dacă nu avea parte de destulă căldură, copilul urma să devină fată. În definitiv, conducătorii bărbați ai vremii considerau că femeile sunt bărbați copti doar pe jumătate. Cu cât mai fierbinte era focul pasiunii, cu atât femeia avea mai multe șanse să nască un băiat.

Și atunci, ce era de făcut dacă pur și simplu nu exista destulă pasiune în momentul cu pricina sau bărbatul era poate prea bătrân pentru a se entuziasma cum se cuvine, dar dorea totuși să producă un urmaș de sex masculin? Soluția lui Aristotel era simplă: cuplul trebuia să încerce să conceapă un copil în timpul lunilor mai călduroase din an, vara fiind, desigur, anotimpul ideal. Înainte să aruncăm această teorie direct la gunoi, trebuie să menționăm că Aristotel descoperise ceva atunci când s-a gândit că această „căldură” ar juca un anumit rol în determinarea sexului unui copil, doar că acest lucru nu se întâmplă la oameni. La unele vertebrate, cum ar fi aligatorii, țestoasele și unele șopârle, temperatura de incubație a ouălor fecundate poate influența sexul puilor. La crocodili, ca și la șopârla Tuatara, endemică în Noua Zeelandă, temperaturile mai înalte pot favoriza dezvoltarea masculilor. Dar pentru multe alte specii de vertebrate, cum ar fi țestoasa europeană comună și țestoasa grecească, temperaturile mai mari din timpul incubării determină de fapt dezvoltarea femelelor.

Ideea de a „coace” un mascul a persistat multă vreme și a fost adoptată chiar și de Biserica creștină timpurie. Poate fi greu de crezut, dar încă există oameni care consideră că, dacă expui o femeie la o cantitate mare de căldură – nu doar în timpul concepției, ci și pe întreaga durată a sarcinii –, cresc șansele de a avea un băiat. Am auzit prima dată despre credințele referitoare la căldură și la sarcină de la o pacientă însărcinată pe nume Anna. Ea avea deja trei fiice acasă, iar partenerul ei era singurul fiu din familia lui, așa că Anna spera ca acest al patrulea copil să fie băiat.

Când am cunoscut-o, mi-a spus că nu se bucura prea mult de sarcina ei. Anna era supusă unei presiuni incredibile. Soacra ei credea cu tărie că mai multă căldură va produce un băiat și făcuse rost pentru nora ei de un medicament ayurvedic, care ar fi trebuit să-i ridice temperatura internă a corpului.

Din nefericire, sarcina și multe dintre medicamentele pe bază de plante pur și simplu nu merg bine împreună²², chiar dacă tincturile și ceaiurile sunt naturale. După câteva luni, Anna a născut, într-adevăr, un băiat. Copilul avea multiple anomalii congenitale, foarte probabil cauzate de efectele teratogene ale elixirului pe care l-a consumat în timpul sarcinii. La mai mult de 1 000 de ani după Aristotel, deși medicina (tutelată aproape în întregime de bărbați) a făcut progrese în înțelegerea a numeroase fenomene importante – de la descrierea circulației sângelui, făcută de medicul englez William Harvey în secolul al XVII-lea, până la vaccinarea împotriva variolei practică de Edward Jenner, în secolul al XVIII-lea, și descoperirea și utilizarea razelor X în imagistică de către laureatul Nobel Wilhelm Conrad Roentgen, în secolul al XIX-lea –, tot nu exista un consens științific cu privire la ce anume determină sexul la oameni. E adevărat, cea mai mare parte a istoriei genetice, atât a femeilor, cât și a bărbaților, a fost scrisă și rescrisă doar de bărbați, iar eu sunt de părere că acest lucru a avut un impact negativ asupra modului în care am ajuns să tratăm cele două sexe din punct de vedere medical.

După o sumedenie de păreri neinspirate legate de originea sexelor și de diferențele dintre bărbați și femei, înțelegerea structurilor cromozomiale care determină sexul a început să prindă formă la începutul secolului XX.

Acest lucru s-a întâmplat ca urmare a descoperirilor făcute de femei devenite pioniere în domeniul științei. Una dintre ele a fost Nettie Stevens²³.

În timp ce studia cromozomii moleților, Stevens a descoperit ceea ce le scăpase multora până în acel moment. Studiarea acestor larve a arătat că atât masculii, cât și femelele speciei aveau câte 20 de cromozomi (așa cum vă aduceți aminte, oamenii au în total 46 de

cromozomi), însă unul dintre cei 20 de cromozomi ai masculului era mult mai mic decât toți ceilalți. Ceea ce descoperise Stevens era cromozomul Y.

În articolul său de referință din 1905, Stevens a postulat și apoi a descris determinismul cromozomial al sexelor. Ea a explicat, pentru prima dată, că femeile au complementul cromozomial XX, în vreme ce bărbații au XY. Ea a realizat că aceasta era diferența care desparte sexele pe traiectoriile lor unice de dezvoltare.

În timpul facultății, nu am învățat niciodată despre Stevens. Mi s-a spus că ceea ce știm despre cromozomii care determină sexul se datorează renumitului genetician Edmund Beecher Wilson, contemporan cu Stevens și considerat inițiatorul conceptului de sistem de determinism cromozomial al sexelor. Ceea ce nu menționa manualul meu era că Beecher a avut acces la rezultatele cercetării lui Stevens înainte de publicarea acestora. În plus, lucrarea lui (care prezenta acum rezultate similare cu cele obținute de Stevens) a fost publicată în grabă în august 1905 în *Journal of Experimental Zoology*, unde, întâmplător, Beecher era membru al consiliului editorial.

O altă cercetătoare căreia nu i se recunosc întotdeauna meritele este geneticiana engleză Mary F. Lyon²⁴. Cercetările ei au fost esențiale și merită atenție în cadrul scurtei noastre introduceri. Lyon a aruncat în aer lumea geneticii cu o lucrare publicată în *Nature* în 1961. Într-o singură pagină, ea a schimbat pentru totdeauna modul în care gândim și înțelegem genetica, iar implicațiile ipotezelor și descoperirilor sale mai sunt cercetate și studiate și astăzi. Prin cercetările sale asupra diferențelor de culoare observate la blana șoarecilor, Lyon a oferit bazele înțelegerii modului în care diferă din punct de vedere genetic femeile și bărbații. Ea a descris „inactivarea cromozomului X” – ceea ce înseamnă că unul dintre cei doi cromozomi X din celulele femeilor se inactivează „la întâmplare” și rămâne „tăcut” pe durata celei mai timpurii perioade de dezvoltare – chiar înainte ca mama să realizeze că este însărcinată.

Ulterior este faptul că au trecut mai mult de 50 de ani de la lucrarea ei vizionară și noi încă nu înțelegem cu adevărat toți pașii implicați în inactivarea cromozomului X. Cum anume alege o celulă între cei doi cromozomi X la începutul vieții? E o competiție? Cum anume este suprimată inactivarea cromozomului X la bărbații care au structura genetică XY?

Una dintre provocări este faptul că acest proces enigmatic nu poate fi urmărit. Credem că se întâmplă în acea etapă de dezvoltare a embrionului în care există doar 20 de celule, după ce ovulul nidează în peretele uterului. Pentru a dezlega misterul, ar trebui să folosim embrioni umani în vivo, ceea ce implică probleme de etică.

În această etapă foarte timpurie a sarcinii, grupul de celule din care se va forma în cele din urmă bebelușul are deja un sex cromozomial, fie XX, fie XY²⁵. Și totuși, procesul de inactivare a cromozomului X începe să se producă doar în fiecare dintre celulele cu structura genetică feminină XX. Iar celulele feminine XX își realizează întreaga inactivare în interiorul uterului, departe de ochii indiscreți ai oamenilor de știință. Acesta este motivul pentru care încă ne lipsesc foarte multe informații despre inactivarea cromozomului X în celulele umane.

Ceea ce știm este că celulele umane folosesc o genă ARN numită X Inactive Specific Transcript sau XIST, care se găsește pe cromozomul X și produce o structură ce acoperă în totalitate cromozomul X care urmează a fi inactivat. Pe durata acestei etape timpurii de dezvoltare, niciunul dintre cei doi cromozomi X nu este inactivat și ambii exprimă gena XIST, însă numai unul dintre ei va fi, în cele din urmă, atenuat și inactivat. Din moment ce celulele

masculine nu au în mod normal mai mult de un cromozom X, nu este nevoie ca procesul de inactivare a cromozomului X să aibă loc în interiorul lor.

Însă care dintre cei doi cromozomi X feminini va fi inactivat? De cele mai multe ori, cromozomul superior (dintre cei doi) ajunge să „păcălească” gena

XIST și să rămână activ. Am întâlnit paciente care aveau, spre exemplu, unul dintre cei doi cromozomi X deteriorat sau anormal, iar în interiorul celulelor lor acest cromozom deteriorat era mereu cel atenuat și inactiv. „Structura” XIST face ca, în cele din urmă, cromozomul X să fie condensat și inactivat, devenind ceea ce numim corpuscul Barr.*****

Fiecare celulă feminină va avea în final un cromozom X activ și un alt cromozom X inactiv, în forma unui corpuscul Barr.

La fel ca în cazul unei lupte bine echilibrate din artele marțiale, doar un singur cromozom X rămâne în picioare în fiecare celulă. În cazul în care cromozomii X au forțe egale în acest meci, atunci se consideră că inactivarea se face la întâmplare – ca și cum ai da cu banul. La finalul acestui proces, cromozomul X inactiv sau corpusculul Barr devine inaccesibil celulei feminine. Sau cel puțin așa se credea.

În cea mai mare parte a celor 50 de ani care au trecut de la publicarea lucrării lui Lyon despre inactivarea cromozomului X²⁶, s-a presupus că mecanismul genetic al celulei feminine nu putea „deschide” sau accesa corpusculul Barr (să ținem minte, acesta este cromozomul X inactivat). Se pare că Lyon nu avea dreptate în proporție de 100%: cromozomul „tăcut” nu este complet dezactivat. Femeile pot folosi ambii cromozomi X din fiecare dintre miliardele lor de celule – cromozomul X inactivat ajută în continuare celula să supraviețuiască. Circa un sfert dintre genele aflate pe cromozomul X inactivat sunt, de fapt, încă active și accesibile celulelor feminine. Acest fenomen este numit „evadarea din inactivarea cromozomului X”.

Așa cum voi arăta în capitolele ce urmează, un cromozom X în plus oferă forță genetică suplimentară fiecărei celule, ceea ce este un avantaj pe care femeile îl au asupra bărbaților. Totul se rezumă la acest aspect: dacă ești femeie și ai moștenit doi cromozomi X în fiecare celulă, atunci celulele tale pot alege, așa cum se întâmplă și în cazul celorlalte 3,5 miliarde de femei de pe planetă. Când dai de greu în viață, aceste alegeri te ajută să supraviețuiești. La fel ca fiecare volum din enciclopedia genomică pe care am menționat-o mai devreme, fiecare cromozom furnizează instrucțiuni genetice care ne ghidează în fiecare zi a vieții noastre. Ai nevoie de mai multă lipază pancreatică pentru a procesa grăsimea din înghețata de fistic pe care tocmai ai mâncat-o? Nicio problemă. Celulele pancreasului tău vor folosi instrucțiunile de la gena PNLIP de pe cromozomul 10 pentru a produce o cantitate suplimentară. Și ce facem cu lactoza din înghețată? Din nou, nicio problemă. Celulele din mucoasa intestinală se pot baza pe instrucțiuni de la gena LCT, aflată în interiorul cromozomului 2, pentru a produce toată lactaza (enzima care procesează lactoza, zahărul din lapte) de care ai nevoie ca să nu te balonezi.

Totuși, de ce este cromozomul X în mod special atât de important în jocul vieții? Ei bine, fără acest cromozom viața umană nu ar fi posibilă. Nicio persoană nu s-a născut fără măcar un cromozom X. În afară de faptul că permite existența vieții, ne oferă și fundația pe care ne construim și apoi menținem creierul și sistemul imunitar. Este un volum imens de instrucțiuni genetice, care orchestrează atât dezvoltarea, cât și multe alte funcții esențiale ale organismului uman.

Determinismul cromozomial al sexelor nu caracterizează doar omul. Acum mai bine de 20 de ani am început să studiez albinele, pentru că eram interesat de răspunsul la o întrebare foarte simplă: ce se întâmplă cu o albină atunci când se îmbolnăvește?

Albinele trebuie să strângă polenul și nectarul multor flori, aflate adesea la mare distanță de stupul lor, iar în timpul acestei călătorii sunt expuse la tot felul de microbi.

Spre deosebire de animalele vertebrate, cum sunt și oamenii, albinele nu produc anticorpi care să combată infecția atunci când au fost invadate de un microb. În schimb, aceste insecte au devenit destul de pricepute la războiul chimic. Ca o farmacie personală accesibilă la cerere, albinele își pot produce antibiotice personalizate ca să se trateze când suferă de o infecție microbiană. (Unele dintre aceste antibiotice, cum ar fi apidaecina, se pot strecura chiar și în mierea pe care o consumăm.) Scopul cercetărilor mele asupra albinelor a fost să descopăr dacă am putea folosi antibioticele produse de albine pentru a trata oameni care au infecții.

Ca genetician, am fost fascinat de reproducerea și de genetica albinelor²⁷. Spre deosebire de multe alte animale, cum ar fi păsările care folosesc ceva asemănător cu sistemul XX-XY, albinele au o metodă unică de a determina sexul. Mi-am adus aminte de acest lucru când am deschis un stup și am observat ouăle pe care le depunea regina – și era o regină cu adevărat prolifică. Reginele depun cam 1 500 de ouă pe zi.

Spre deosebire de protectorii lui Aristotel, care ar fi făcut orice ca să aibă și ei ceva de zis în procesul de determinare a sexului progeniturilor lor, reginele albinelor au devenit, de milioane de ani, maestre în arta selecției sexuale. Regina însăși poate lua decizia regală de a face un ou care se va transforma într-o albină lucrătoare femelă sau într-un mascul trântor. Iată cum se întâmplă: regina depune un „ou” care are 16 cromozomi și, dacă nu mai face nimic altceva, din acest ou se va dezvolta un trântor.***** Dacă însă regina dorește să producă o albină lucrătoare, ea adaugă un strop de spermă, care a fost în prealabil stocată în corpul ei. Spermă fecundază ovulul, adăugând încă 16 cromozomi; astfel, oul ajunge să aibă în total 32 de cromozomi. Acesta este numărul necesar pentru a face o albină lucrătoare femelă. Femelele umane au o copie suplimentară a cromozomului X, dar femela albină are chiar mai multe opțiuni la dispoziție. Fiecare dintre acei 16 cromozomi suplimentari îi asigură femelei mai multe opțiuni genetice decât are la dispoziție corespondentul său masculin.

Gândiți-vă o clipă. Spre deosebire de femei, care au doar un cromozom X suplimentar față de bărbați, albinele au un întreg set suplimentar de cromozomi. Având în vedere căte responsabilități are albina lucrătoare, nu e de mirare că dispune de atât de mult material genetic în plus. În primul rând, pentru a se asigura că stupul este cât mai ferit de germenii, albinele femele dedică o mulțime de timp și energie curățeniei. Tot ele se ocupă și de paza stupului, riscându-și viața pentru a apăra intrarea dacă acesta este amenințat de prădători.

Tot femelele sunt responsabile și pentru găsirea tuturor surselor de hrană necesare pentru supraviețuirea stupului. Apoi mai e și procesul uluitor de transformare a nectarului în miere, care necesită zile întregi de efort intens. Prima etapă este adăugarea de enzime pentru digerarea nectarului. Ca să susțină acest proces, femelele trebuie să dea din aripi cu o viteză de 11 400 de bătăi pe minut. Băzâitul distinctiv este necesar pentru deshidratarea nectarului lichid, care va deveni, în cele din urmă, miere. Cu toate progresele noastre științifice, oamenii nu au reușit încă să găsească o cale de a reproduce acest proces.

Albina lucrătoare poate avansa în cele din urmă de la sarcinile de făcut curățenie la misiuni de pază și la plecarea din stup, în căutare de polen și nectar. E nevoie cam de două milioane de vizite la flori, adică de o distanță de zbor de aproape 90 000 de kilometri, pentru a produce o jumătate de kilogram de miere. Fără a pune la socoteală și faptul că, în timp ce strâng polenul și se apără de prădători, albinele reușesc și să polenizeze 80% dintre fructele, legumele și cerealele din Statele Unite. Dacă nu era destul, ele mai și comunică, printr-un dans complex, cu celelalte albine lucrătoare cu care se întâlnesc, aflând astfel unde să găsească sursele cele mai bune de hrană. De asemenea, s-a descoperit că albinele lucrătoare sunt și matematicieni avansați ai lumii insectelor²⁸. Cercetători australieni și francezi au învățat albinele femele să efectueze operații aritmetice, cum ar fi adunarea și scăderea. Înainte, se considera că nicio insectă nu este capabilă de astfel de calcule, pentru care este nevoie de aptitudini de desfășurare a unor procese cognitive complexe. S-a dovedit că nu și în cazul albinelor lucrătoare.

Așadar, ce le rămâne de făcut trântorilor? Răspunsul este simplu: nimic.

Ei nu se ocupă de întreținerea stupului, nu se pot hrăni singuri, iar hrana și igiena le sunt asigurate de lucrătoare. Trântorii nu pot nici măcar ajuta la paza stupului; în locul acului pe care îl are femela, ei au o structură falică, folosită la singurul lucru la care se pricep: sexul. Sperma folosită pentru a crea femele este un amestec de la mai mulți trântori dintr-un alt stup care au făcut sex, de regulă din zbor, cu o regină. Zborul vaginal al reginei și actul sexual în aer are loc doar o dată în viața ei, moment în care regina se împerechează cu până la 50 de masculi. Regina stochează sperma într-un organ special numit spermatecă. Reginele pot ține sperma vie în interiorul lor timp de câțiva ani și o folosesc doar când doresc să creeze femele.

Nu e de mirare că majoritatea trântorilor din stup sunt dați afară chiar înainte de venirea iernii. Albinele lucrătoare nu vor să fie nevoite să aibă grijă de trântori pe durata lunilor grele. Majoritatea acestor masculi nu rezistă prea mult în afara stupului, fiind în final răpuși de foame, de condițiile de mediu sau de prădători.

E ușor să ne dăm seama de ce alegerile genetice sunt esențiale pentru viața foarte ocupată și complexă a albinelor. Femelele sunt campioanele indiscutabile în lumea albinelor.

Revenind la lumea oamenilor, cromozomul X suplimentar pe care îl au femeile le oferă avantajul diversității genetice, iar aceasta le ajută să facă față mai eficient provocărilor vieții. Femeile se descurcă mai bine când e vorba de rezolvarea problemelor biologice – au mai multe soluții în trusa lor de intervenție genetică. Dacă fiecare cromozom X are aproximativ 1 000 de gene, asta înseamnă că femeile se pot baza pe celule care folosesc copii diferite ale fiecărei gene.

De regulă nu este vorba chiar despre o copie de rezervă, ci despre o versiune complet diferită pentru fiecare dintre genele aflate pe cromozomul X. Gândiți-vă în felul următor: dacă ai nevoie de o șurubelniță oarecare, sigur că poți ruga un bărbat să ți-o dea din trusa lui genetică. Dacă însă ai nevoie simultan de două șurubelnițe de un anumit tip – una în cruce și una dreaptă –, mai bine le ceri unei femei, pentru că ea le va avea pe amândouă. În ciuda superiorității genetice a femeilor, în fiecare an se nasc mai puține fete decât băieți²⁹. La prima vedere, nu pare o diferență foarte mare, dar este un fenomen demn de atenția noastră. În Statele Unite, anual, la fiecare 100 de fete se nasc 105 băieți, iar statisticile arată cam la fel peste tot în lume. Am putea spune că acest lucru dovedește că bărbații sunt sexul puternic, dar fenomenul se datorează faptului că femeile sunt mult mai greu de „construit”, motiv pentru care sunt mai puține.

Așa cum a descoperit Mary Lyon, celulele care ajung să formeze în cele din urmă un embrion de sex feminin trebuie să treacă toate printr-un proces inițial de dezvoltare complex în care se dezactivează parțial și se stochează în siguranță unul dintre cromozomii X. Din câte știu geneticienii, aceasta poate fi considerată una dintre cele mai sofisticate acțiuni care au loc în timpul dezvoltării umane. Este procesul care permite celulelor femeilor să aleagă între doi cromozomi.

Ca și diamantele care au nevoie de valori enorme ale presiunii și energiei pentru a se forma la o adâncime de 160 de kilometri***** în subteran, și femeile sunt pur și simplu mai greu de creat. (Din acest motiv, la fel ca diamantele, femeile sunt mai greu de distrus; voi discuta mai pe larg despre acest fapt în următoarele capitole referitoare la rezistență și vitalitate.) Ce se întâmplă dacă acest proces de „reducere la tăcere” a cromozomului X nu se desfășoară așa cum trebuie? Ceea ce știm în urma cercetărilor asupra altor animale este că, dacă un cromozom X nu este inactivat corect și transformat într-un corpuscul Barr în toate celulele inițiale ale individului de sex feminin, sarcina, din nefericire, se pierde. Nu s-a născut niciodată un om cu doi cromozomi X pe deplin activi în toate celulele. La fel, dacă sunt inactivați din greșeală ambii cromozomi X, sarcina se pierde. Acesta este motivul pentru care se pierd mai mulți embrioni de sex feminin în primele stadii ale sarcinii, adesea înainte ca femeia să își fi dat măcar seama că e însărcinată.

Celulele care compun embrionul de sex masculin sunt mult mai simple. Niciuna dintre acestea nu trebuie să fie „redușă la tăcere” sau să inactiveze un cromozom X pentru a-l transforma într-un corpuscul Barr. De aceea bărbații sunt mai ușor de „creat”; în definitiv, au un singur cromozom X.

Când vorbim de superioritatea genetică feminină, probabil că vă imaginați că povestea se termină aici, la alegerea celulară, dar de fapt acesta este punctul în care abia începe povestea noastră. Nu numai că femeile au mai multe opțiuni genetice în interiorul fiecărei celule, dar au și capacitatea de a coopera și de a împărtăși între celule cunoștințe genetice diverse. Această formă de cooperare celulară se produce simultan între trilioanele de celule feminine care lucrează împreună și-și folosesc în comun înțelepciunea genetică pentru a face față obstacolelor.

Această cooperare celulară superioară creează terenul potrivit pentru rezistența unică de care nu dispun decât femeile

**** Așa cum am menționat și în introducere, există multe alte variațiuni rare ale cromozomilor sexuali pe care le putem moșteni. Acestea pot include numeroase variații, unele dintre ele fiind: 45.XO – care mai este

47,XXY – numit sindromul Klinefelter, 47,XYY – numit sindromul Jacob. 48.XXXX – r

***** Cercetările recente au adus la lumină noi implcații importante pentru sănătate, jigate de multe dintre genele aflate pe cromozomul Y. Din

nefericire pentru persoanele cu structură genetică masculină, multe dintre noile descoperiri nu au fost îmbucurătoare. Unele dintre informațiile

g.....ate în aproape orice, de la inflamare sporită la o su a răspunsului adaptiv, protector al enetice atlate pe cromozomul Y au tot implic primare

sistemului imunitar. Aceste informații au fost legate chiar și de un risc tiuni arteriale coronariene

***** Până de curând se cunoșteau doar două regiuni mici, aflate pe vârfurile cromozomului X. numite regiunile pseudoautozomale 1 și 2. încă
câteva pagini de material genetic în comparație cu restul de material voluminos al cromozomului X. (N.a.)

***** într-un stup sănătos. în mijlocul unei veri productive, trântorii pot constitui între 1 și 15% din cele 50 000-75 000 de albine care formează

***** Se crede că diamantele mai rare, albastre la culoare, se formează la adâncimi chiar mai mari, undeva la 600 de kilometri sub suprafața Pământului. (N.a.)

)Reziliență: De ce femeile sunt mai greu de „distrus”

Doctorul Barry J. Marshall începea deja să-și piardă speranța³⁰. La câțiva ani după ce, alături de medicul patolog Robin Warren, dezvoltase teoria potrivit căreia ulcerul peptic***** și chiar cancerul la stomac erau provocate de un microb, mai avea totuși o problemă. Nu existau prea mulți susținători. Structurile oficiale medicale de neclintit la începutul anilor '80 credeau că știu mai bine. Cine se credeau acești nou-veniți din sălbăticia Australiei de Vest, care nu aveau în CV niciun studiu sau articol publicat într-o revistă serioasă?

Cu mult înainte ca doctorii Warren și Marshall să înceapă să lucreze împreună în anul 1981, experții plecau de la premisa că gastrita și ulcerul peptic erau provocate de prea mult stres și de o dietă neechilibrată, care includea mâncăruri picante. Până atunci, nimeni nu pusese la îndoială cu adevărat această dogmă bine împământenită. Tratamentul obișnuit de la vremea respectivă era compus din antagoniști ai receptorului histaminic H2, o familie de medicamente care reduce cantitatea de acid produsă în stomac. Aceasta era o alegere rațională având în vedere ideea că ulcerele erau cauzate de comportamente care determinau supraproducția de acid. Departele de a pune la îndoială dogma „prea mult acid”, chirurgii au adoptat acest raționament și au început să se specializeze în extirpări parțiale din stomacul și intestinul subțire ale pacienților, ca modalitate simplă de a le face viața mai ușoară. Din motive care nu erau clare, majoritatea pacienților afectați erau bărbați. Totuși, de fiecare dată când analiza la microscop mostrele prelevate la biopsie de la pacienții cu ulcere, Warren vedea ceva ce contrazicea tot ceea ce fusese învățat. „Am preferat să cred ce văd cu ochii mei, nu în manualele de medicină sau în frăția medicilor”³¹, a scris Warren în cartea *Helicobacter Pioneers*. Cercetările sale inițiale au indicat că motivul real pentru ulcerele

și cancerul la stomac pe care le vedea la pacienții săi aproape exclusiv bărbați era un microb în formă de șurub, numit *Helicobacter pylori*. Doctrina medicală tradițională afirma cu convingere la vremea aceea că mediul din stomac era pur și simplu prea acid ca să permită supraviețuirea și dezvoltarea vreunei bacterii, astfel încât șansele ca descoperirile celor doi să fie luate în serios de cineva din domeniul medical erau cât se poate de mici. Așa cum spune Warren: „Există un singur medic care credea în ceea ce fac... soția mea, Win, care era psihiatru și care mă încuraja”.

Warren și Marshall știau că nu au vedenii atunci când se uitau în microscop. Erau siguri că acest microb trăia confortabil în mediul acid – ba chiar îi mergea bine. Ei au ajuns la concluzia că bacteria putea produce inflamație în peretele stomacal, ceea ce provoca în timp eroziunea.

În cazul acesta, ulcerele nu aveau nicio legătură cu stresul sau cu dieta. Ceea ce trebuia făcut era să își îndrepte atenția către patogen. Omori microbul, vindeci boala.

Așa cum a spus Marshall într-un interviu din 2010: „Am făcut o descoperire care putea să submineze o industrie de 3 miliarde de dolari...”³² Se referea, desigur, la industria farmaceutică. Și așa și era: mulți oameni câștigau sume mari de bani de pe urma ideii că ulcerele erau cauzate de stresul cotidian, de tutun, alcool și de mâncarea picantă. N-ar fi foarte greu să ne imaginăm de ce exista rezistență din partea companiilor care produceau și vindeau clase complet noi de medicamente pentru reducerea acidității din stomac, făcând suportabilă durerea cauzată de ulcer. Însă aceste medicamente nu-i vindeau cu adevărat pe pacienți; nu făceau decât să atenueze simptomele.

Ce să faci în cazul ăsta un medic tânăr, care s-a săturat să fie ignorat sau trimis la plimbare? Ce poți să faci atunci când și establishmentul medical, și Big Pharma încearcă să îți reducă ideile la tăcere? Doctorul Marshall a ingerat un concentrat maroniu și spumos, plin de microbul *H. pylori*, care fusese extras de la unul din pacienții săi, în speranța că astfel se va îmbolnăvi și el.

Ceea ce s-a și întâmplat. Inițial, doctorul Marshall a resimțit un ușor disconfort la nivelul stomacului, însă după cinci zile a început să vomite și, până în ziua a zecea, stomacul său era inflammat, complet colonizat de *H. pylori*. Infecția cu *H. pylori* a determinat inflamația și gastrita, iar doctorul Marshall se îndrepta spre instalarea unui ulcer de toată frumusețea. Soția sa, Adrienne, a intervenit și l-a convins că era timpul să se trateze cu antibiotice. Antibioticele au eradicat infecția cu *H. pylori* din stomacul doctorului Marshall, care ulterior s-a recuperat complet. Totuși, în ciuda dovezilor experimentale suplimentare care-i susțineau teoria, mulți clinicieni tot nu s-au lăsat convinși. A fost nevoie de încă zece ani de demersuri științifice înainte ca medicii clinicieni să înceapă să ia această teorie în serios. Marshall și Warren au reușit nu numai să convingă lumea de veridicitatea teoriei lor, ci și să obțină premiul Nobel pentru medicină în 2005 pentru descoperirea lor revoluționară. Din fericire pentru doctorul Marshall, nu a încercat să o contamineze pe soția sa cu *H. pylori*. Dacă Adrienne s-ar fi oferit ca subiect al experimentului, doctorul Marshall n-ar fi obținut premiul Nobel, iar milioane de oameni ar suferi probabil și astăzi fără rost. Dacă ea – sau orice altă femeie – ar fi băut concentratul în locul doctorului Marshall, experimentul risca să eșueze.

Se știa deja de multă vreme că numărul bărbaților care suferă de ulcere este de până la patru ori mai mare decât al femeilor afectate de această boală, dar nu se știa de ce³³. Acum însă nu mai există nicio îndoială – este din cauză că bărbații nu au aceeași abilitate ca femeile de a învinge eficient microbii, cum ar fi virusurile și bacteriile³⁴. Nu numai că bărbații nu au capacitatea de a mobiliza același răspuns imunologic energic împotriva microbilor, dar este și mult mai probabil să sufere de gastrită, ulcer peptic și chiar cancer gastric din cauza acestora.

Cercetările recente ne arată că reacțiile diferite ale bărbaților și femeilor la infecția cu *H. pylori* pot fi mediate prin intermediul unor hormoni cum ar fi estrogenul. De fapt, dacă li se administrează șoarecilor masculi un tip de estrogen numit estradiol, se reduce severitatea leziunilor gastrice provocate de *H. pylori*. La oameni, tratarea liniilor celulare de

adenocarcinom gastric (cunoscut și sub denumirea de cancer gastric) cu estradiol, de exemplu, pare să inhibe dezvoltarea acestora³⁵. Atunci poate că *H. pylori* nu e singurul motiv pentru care este mai mare numărul bărbaților care dezvoltă cancer în urma infectării. Femeile sunt mult mai rezistente decât bărbații în gestionarea stresului generat de infecție. Diferențele dintre nivelurile de hormoni sexuali din organism, cum sunt estrogenul și testosteronul, sunt dictate de cromozomii pe care îi moștenim. Gonadele care produc hormonii sexuali, adică testiculele sau ovarele, se formează în funcție de cromozomii sexuali pe care îi avem. Dacă ai moștenit un cromozom Y, atunci gonadele respective sunt testicule și vei avea mai mult testosteron decât estrogen în organism. Fără cromozomul Y, vei avea mai mult estrogen în sânge. O parte din rezistența naturală a femeilor se datorează cromozomilor sexuali, în vreme ce altă parte este legată de diversitatea cromozomială, cooperarea celulelor și, desigur, superioritatea rezultată din prezența celor doi cromozomi X dintre care pot alege.

Când vine vorba de rezistență – de capacitatea de a trece peste obstacolele și dificultățile vieții –, opțiunile genetice le ajută pe femei să înfrunte cu succes una dintre cele mai mari provocări: să nu fie răpuse de patogeni cum este cel descoperit de Barry Marshall și Robin Warren, responsabil pentru ulcerul peptic.

Miliardele de microbi din mediul în care trăim sunt permanent în căutarea unei ținte ușoare, astfel că fiecare organism mai complex – fie el un copac, un bulldog francez sau o ființă umană – are un anumit tip de sistem imunitar de apărare. Pielea și enzimele digestive antimicrobiene reprezintă bariere importante care reduc riscurile de intrare sau de colonizare a patogenilor. Dar ce se întâmplă atunci când o barieră fizică nu este suficientă? Aici intră în scenă sistemul imunitar, care a evoluat pentru a face față nu doar celulelor patogene sau canceroase, ci și paraziților, cum e cazul viermilor intestinali. Sistemul imunitar nu este un organ distinct, așa cum sunt, spre exemplu, inima sau creierul. Asta e bine, având în vedere că sistemul imunitar trebuie să fie activ atât spațial, cât și temporal – peste tot, în orice moment, permanent.

Când vine vorba de diferențele generale dintre bărbați și femei și de abilitatea lor de a combate o multitudine de infecții microbiene, rezultatele clinice sunt surprinzătoare. Fie că este vorba despre bacterii cum ar fi *Staphylococcus aureus* sau *Treponema pallidum*, care provoacă sifilis, sau de *Vibrio vulnificus*, care provoacă vibrioza, femeile sunt în mod constant mai puternice în lupta cu aceste infecții microbiene³⁶.

Fără un sistem imunitar puternic, te poți trezi cu o infecție cu *H. pylori* de care nu poți scăpa sau cu ceva mult mai periculos. Femeile nu sunt mai puternice doar în lupta împotriva bacteriilor; ele fac față și virusurilor la fel de bine.

Ploaia era asurzitoare și, uitându-mă pe geam, vedeam cum crește nivelul apei. Până la urmă, toată strada de lângă orfelinatul Tarn Nam Jai a fost inundată și copiii au fost izolați de restul orașului.

Există un motiv pentru care Bangkokul era numit cândva Veneția Orientului. Cu mult înainte ca toate canalele să fie acoperite cu pavaje din beton, erau folosite pentru a transporta în mod eficient oameni, animale și bunuri. Însă în zile ca aceasta, în mijlocul sezonului ploios din anul 1997, trecutul parcă devenise prezent, iar când orașul a început să se inunde, străzile secundare s-au acoperit din nou cu apă.

Din moment ce nivelul apei continua să crească, nu am avut prea mult timp la dispoziție să mă gândesc la gloria trecută a Bangkokului. Aveam o duzină de copii de care trebuia să am grijă, iar unii dintre ei erau HIV pozitivi. Când ai sistemul imunitar decimat de un virus a

cărui strategie evolutivă s-a dezvoltat exact pentru a face așa ceva, ai nevoie de toată asistența medicală posibilă.

De multe ori, problema inundațiilor nu e doar apa, ci și ce aduce aceasta cu ea. Am observat un șobolan înspăimântat fugind în cerc pe o scândură care plutea în lungul străzii, semn că apele uzate din canalizare se amestecau cu apa de ploaie, devenită rapid un adevărat râu în fața orfelinatului. Pentru cei șase copii HIV pozitivi de la Tarn Nam Jai, expunerea la o încărcătură microbiană mai mare decât cea normală reprezenta un risc major, pentru că HIV infectează și ucide în mod preferențial celulele imunitare. Chiar și o simplă infecție a pielii poate deveni în scurt timp fatală pentru persoanele infectate cu HIV.

Un vecin aproape bucuros vâslea în barca lui pneumatică în susul și în josul străzilor inundate, salvând oamenii blocați de apele în creștere. La fel ca și acest bărbat, oamenii pe care i-am cunoscut în timpul șederii mele în Thailanda erau extrem de practici și de independenți, trăsături adesea asociate cu un respect deosebit pentru conceptul numit de ei sanuk, tradus aproximativ prin „amuzament” – dacă un lucru nu e sanuk, nici măcar nu merită făcut. Acesta este și un mecanism de adaptare pentru a face față celor mai neplăcute momente, ca, de exemplu, când ți se inundă strada și casa. Am învățat multe despre sanuk în acea vară și am văzut cum îi ajută pe oameni să treacă prin situații oribile, cum ar fi îngrijirea copiilor bolnavi.

Orfelinatul era o structură din lemn de tec, veche de 75 de ani, care fusese recent renovată. Era înconjurat de o grădină luxuriantă cu un mic iaz, iar cântecul zgomotos și neîntrerupt al păsărilor te putea face ușor să uiți că stai în mijlocul unui centru urban aglomerat. Casa adăpostea cele mai tinere victime ale unei epidemii tot mai extinse care începuse să afecteze grav populația Thailandeii.

Mamele tuturor copiilor de la Tarn Nam Jai erau HIV pozitive. La vremea aceea, la jumătatea anilor '90, mulți copii erau infectați încă din viața intrauterină. Transmiterea HIV în timpul unei sarcini fără complicații se întâmpla cam în 50% din cazuri, iar această statistică se reflecta și la copiii de la orfelinat. (Recent, guvernul thailandez a făcut progrese imense în eliminarea la nivel național a transmiterii infecției HIV de la mamă la copil și este prima țară din Asia care a reușit acest lucru³⁷.)

Orfelinatul își propunea să fie azil pentru copiii HIV pozitivi și centru de adopții pentru copiii care nu aveau infecția. Deoarece la vremea aceea testul pentru HIV încă se baza pe depistarea anticorpilor, trebuia să așteptăm cel puțin șase luni pentru a testa copiii ca să aflăm dacă erau infectați. Cam atât durează până se elimină din sângele copilului anticorpii mamei, care sunt proteine produse de celule specializate ale sistemului imunitar numite celule B.

La Tarn Nam Jai am văzut cu adevărat cât de vulnerabili erau băieții în comparație cu fetele. Oricine a fost nevoit să aibă grijă de copii știe foarte bine că ei se îmbolnăvesc destul de des. Bineînțeles, acest aspect se manifesta în mod extrem la copiii care erau HIV pozitivi. Surprinzător era însă faptul că, atunci când apăreau diverse infecții la orfelinat, de multe ori băieții HIV pozitiv se îmbolnăveau mai devreme și făceau forme mult mai grave ale bolii decât fetele aflate în aceeași situație. Uneori, băieții se îmbolnăveau înaintea fetelor indiferent dacă erau sau nu HIV pozitivi.

I-am cunoscut pe Nuu și pe Yong-Yut la începutul șederii mele în Thailanda. Deși cei doi copii aveau firi complet opuse, îi vedeam mereu alergând și jucându-se împreună. Nuu era tăcută și precaută și de-aici i se și trăgea porecla, care înseamnă „șoarece” în limba thailandeză. Yong-Yut, pe de altă parte, cânta foarte tare și găsea tot timpul alte moduri în

care s-o necăjească pe Nuu. Porecla lui însemna „luptător puternic” în thailandeză și o primise pentru că era mereu mai bolnav decât majoritatea celorlalți copii. Și pentru mine era evident că Yong-Yut era mult mai predispus la infecții decât prietena lui, ceea ce nu prea avea sens, pentru că amândoi aveau același virus al imunodeficienței umane. De fiecare dată când ajungea în orfelinat un nou microb, personalul mai experimentat începea să avertizeze pe toată lumea să fie cu ochii pe băieți, exact cum mă avertizase pe mine Rebecca la SNTI, cu 15 ani în urmă.

M-am întrebat la vremea aceea de ce băieții păreau a fi mult mai bolnăvicioși decât fetele. Abia cu mulți ani mai târziu am aflat de ce Nuu părea să facă față mai bine infecției decât unii dintre băieții HIV pozitivi din orfelinat.

Astăzi știm că, și dacă sunt tratați cu același cocktail de antivirale numit HAART*****, rezultatele diferă în cazul femeilor și bărbaților HIV pozitivi³⁸. Medicamentele antivirale cum sunt cele din terapia HAART interferează cu modul de replicare a virusurilor ca HIV, reducând dezvoltarea și răspândirea acestora în organism. Din moment ce virusul HIV infectează și omoară cu precădere celulele sistemului imunitar, cum ar fi limfocitele CD4+, reducerea numărului virusurilor care circulă în organism permite sistemului imunitar să se refacă. Un număr mai mare de celule imunitare, cum sunt limfocitele CD4+, permite organismului să facă față altor infecții microbiene oportuniste.

Totuși, la doar un an după începerea terapiei HAART, numărul bărbaților care ajung să sufere de tuberculoză și pneumonie este mult mai mare³⁹. De ce? La fel ca și în cazul raționamentului greșit legat de bărbați și de ulcer, se credea că o parte din diferențele legate de consecințele și tratamentul infecțiilor cu HIV țin de comportament. Mulți credeau că bărbații nu răspundeau la terapia HAART la fel de bine ca femeile pentru că nu își luau medicamentele la fel de disciplinat. Însă acum știm că cromozomii sexuali joacă un rol în reacția organismului la infecțiile HIV. De exemplu, femeile HIV pozitive prezintă, în stadiile timpurii ale bolii, un număr mai mare de limfocite CD4+ decât bărbații, ceea ce, așa cum am menționat și mai sus, este un indiciu important al forței imunitare. Femeile prezintă și niveluri mai scăzute de HIV în sânge în comparație cu bărbații. Aceasta înseamnă că, cel puțin inițial, femeile au sisteme imunitare mult mai puternice în lupta cu infecțiile virale ca HIV.

Când corpul uman este invadat de un microb, răspunsul imunitar se bazează pe capacitatea celulelor B de a produce anticorpi. Celulele B sunt, în esență, fabrici al căror unic scop este să producă anticorpi care să corespundă în mod specific unui imunogen – un antigen din structura invadatorului. Cu cât potrivirea dintre anticorp și imunogen este mai bună, cu atât eficiența este mai mare. Odată activate și participante la luptă, celulele B dezvoltă o memorie care poate fi apelată ulterior chiar pentru mai mulți ani, dacă sunt atacate din nou de același microb.

Ne bazăm pe acest sistem și în cazul vaccinării. Atunci când administrăm imunogen injectabil de natură microbiană, permitem organismului să producă anticorpi cât mai bine adaptați, astfel încât, dacă întâlnesc acel patogen, să fie cu un pas înainte în lupta pentru supraviețuire. Dacă nu am putea produce un anticorp adaptat unui anumit invadator, nu am putea supraviețui foarte mult pe această planetă.

Când o celulă B produce un anticorp adaptat unui invadator, acea celulă „trece testul” și începe să rafineze anticorpul în vederea unei adaptări și mai bune. Cu cât e potrivirea mai

bună, cu atât sunt mai mari șansele de a supraviețui unei infecții. Rafinarea anticorpilor are loc, de regulă, în țesutul limfoid al corpului. Structura genetică a femeilor a evoluat special pentru a produce anticorpi mai bine adaptați care atacă invadatorii de natură microbiană⁴⁰. Pentru a produce anticorpi care să corespundă din ce în ce mai bine microbilor intrați în organism, celulele B trec printr-o serie de mutații. Dacă aceste mutații au loc în genele pe care organismul le folosește pentru a produce anticorpi, atunci anticorpii rezultați vor fi și mai bine adaptați. Atunci când celulele B se află în procesul de „învățare” pentru a produce anticorpi mai buni, mutațiile încep la o rată care ajunge repede la o valoare de 1 000 000 de ori mai mare decât cea normală, proces numit hipermutație somatică. Atât la bărbați, cât și la femei, celulele B trec prin acest proces de rafinare a anticorpilor. Totuși, femeile sunt cele care alocă mai multă energie pentru „educarea” celulelor B prin mai multe cicluri de mutații, până când acestea pot produce cei mai potriviți anticorpi, ajungând în final să lupte cu infecțiile mai eficient decât bărbații. Deși există numeroase teorii despre motivul pentru care această hipermutație este mai eficientă la femei, un lucru este clar: femeile au evoluat imunologic pentru a suporta mult mai multe mutații decât bărbații.

Asta explică de ce femeile sunt mult mai pricepute la crearea și folosirea anticorpilor – celulele lor B sunt pur și simplu mai hotărâte și mai capabile atunci când e vorba de găsirea celui mai bun anticorp posibil. Cromozomul X conține multe gene implicate în funcția imunitară. În fiecare dintre celulele lor imunitare, femeile au câte doi cromozomi X diferiți, care conțin versiuni diferite ale aceluiași gene imunologice⁴¹. Așadar, femeile posedă în mod natural două populații din fiecare tip de celulă imunitară, iar fiecare dintre aceste celule folosește în mod predominant unul singur din cei doi cromozomi X. Deoarece au celule imunitare diverse din punct de vedere genetic, cum ar fi celulele B, acest lucru permite celulelor femeilor să intre în competiție pentru a produce cei mai buni anticorpi cu putință. La bărbați, desigur, nu există nici pe departe același nivel de competiție în celulele B, din moment ce toate celulele folosesc același cromozom X. Mai există un motiv pentru care femeile ar avea tendința de a produce anticorpi mai buni. Multe femei le furnizează copiilor lor anticorpii de care vor avea nevoie în primele luni de viață. Sistemul imunitar al fătului nu e activat pe deplin cât timp se află în interiorul uterului. Aceasta este probabil o adaptare evolutivă care împiedică sistemul imunitar al fătului să înceapă să atace mama în mod eronat. Așadar, multe mame le asigură bebelușilor anticorpi prin intermediul laptelui matern, oferindu-le un avantaj imunologic. Studiile arată că riscul de infecții ale tractului respirator inferior rămâne redus mai mulți ani, chiar toată perioada preșcolară, la copiii care au fost hrăniți cu lapte matern⁴².

Întreg procesul de declanșare a cât mai multor mutații pentru obținerea de anticorpi cât mai potriviți poate avea consecințe teribile – la bărbați. *H. pylori* este capabil să deturneze procesul de hipermutație și să determine celulele epiteliale din peretele stomacal să treacă prin mutații inutile, ceea ce poate duce în final la cancer gastric⁴³. Încă nu știm exact de ce, dar bărbații par a fi, din nou, deosebit de sensibili la acest proces aberant.

În aprilie 1924, foarte aproape de Viena, un scriitor puțin cunoscut era îngrijit cu atenție de sora sa, Ottla. Chinurile cauzate de foame, care deveniseră ceva cât se poate de obișnuit în timpul orelor sale de veghe, îl împiedicau să lucreze. Însă pe măsură ce starea i se agrava, indiferent cât de înfometat era, pur și simplu nu mai avea cum să mănânce.

Ca un mormânt egiptean în curs de etanșare, esofagul său se închidea, separându-se astfel de lume și, aspect esențial pentru Franz Kafka, de mâncare. „Înmormântarea” digestivă a lui Kafka era cauzată de milioane de microbi invizibili care își făceau drum prin țesutul laringelui său. Boala de care suferea Kafka era tuberculoza (TBC), iar victimele sale își sfârșeau adesea viețile pline de energie și culoare sub forma unor versiuni scofălcite, de nerecunoscut, ale persoanelor sănătoase ce fuseseră cândva.

Tuberculoza își consumă victimele încet, pe parcursul mai multor ani. Boala a devastat viețile oamenilor încă de când am început să domesticim animale. Se consideră că *Mycobacterium tuberculosis*, microbul infecțios care a ucis milioane de oameni, a trecut de la o specie la alta, ajungând de la bovine infectate la oameni, acum circa 10 000 de ani în Cornul Abundenței – o zonă care se întinde astăzi din Egipt până în Irak. Însă nu este doar o boală a trecutului îndepărtat: în zilele noastre, la nivel mondial, 10 000 000 de oameni sunt în continuare infectați cu tuberculoză.

Acest microb viclean preferă să erodeze în timp sistemul de apărare al organismului în loc să declanșeze un atac microbian acut și generalizat. Odată instalată, infecția cronică atacă sistemul imunitar printr-un proces de uzură. Practic, asta înseamnă că oamenii slăbiți fizic din cauza diabetului sau a unei infecții cum ar fi HIV sunt mult mai predispuși la TBC. Această luptă de tip asimetric cu microbii favorizează atacatorul și, în timp, ajunge să secătuiască în mod sistematic persoanele infectate.

Simptomul clasic al tuberculozei era batista albă pătată cu roșu de la sputa amestecată cu sânge. Din secolul al XVII-lea până în secolul al XIX-lea, aproximativ un sfert din decese erau cauzate de TBC. În mod deosebit în perioada revoluției industriale, milioane de oameni au început să tușească cu sânge (hemoptizie, în terminologia medicală) din cauza infectării cu TBC. Au existat multe teorii despre motivul pentru care tuberculoza a devenit atât de răspândită în secolul al XIX-lea. Ventilația precară în interiorul caselor a contribuit la răspândirea infecției, lipsa nutriției adecvate a suprimat imunitatea oamenilor în fața microbului și chiar și lipsa de soare a redus cantitatea de vitamina D produsă în organism.*****

Într-o scrisoare către prietenul său Max Brod, Kafka a descris simptomele clasice ale tuberculozei care își făcea, în mod insidios, culcuș în corpul său: „Cel mai rău dintre toate e că acum oboseala e și mai mare. Stau ore întregi în fotoliu într-o stare de semiveghe... Nu mă simt bine deloc, deși doctorul insistă că problema din plămân s-a vindecat pe jumătate. Eu aș zice că problema e mai mult decât dublată. Nu am avut niciodată asemenea tuse, asemenea greutate de respirație, nu m-am simțit niciodată atât de slăbit”.

Pe măsură ce tuberculoza s-a răspândit în întregul corp, ajungând în final în laringe, Kafka era nevoit să își mestece mâncarea de sute de ori pentru a putea să înghită fără să se înece. E greu de imaginat cât de insuportabile trebuie să fi fost ultimele luni ale vieții scriitorului.

Pe 3 iunie 1924, la vârsta de 40 de ani, Kafka a murit în cele din urmă ca urmare a complicațiilor generate de tuberculoză⁴⁴. L-a rugat pe Max Brod să promită că nu va citi și că nu va face publice lucrările sale neterminate și i-a cerut să le ardă. Brod nu l-a ascultat. Ca și cum ar fi găsit cioburile unui vas din ceramică spart și ar fi început să le lipească la loc, Brod a adunat capitolele și fragmentele, compilând operele complete ale lui Kafka, așa cum și-a imaginat că și-ar fi dorit prietenul său. Adevărul este că nu putem ști cum ar fi arătat Procesul și celelalte romane ale lui Kafka dacă acesta ar fi trăit ca să le termine. Singurul lucru pe care îl știm cu o oarecare certitudine este că șansele lui Kafka de a-și finaliza romanele au fost reduse din cauza faptului că era, din punct de vedere genetic,

bărbat. În pofida tuturor progreselor înregistrate de medicina modernă, chiar și în 2017 aproape două treimi din cei 1,3 milioane de oameni care au murit de TBC au fost bărbați. Un alt incident nefericit, cunoscut drept „dezastrul de la Lübeck”, exemplifică superioritatea imunologică a femeilor în fața bolilor⁴⁵. În anul 1929, 251 de nou-născuți au fost infectați în mod accidental: li s-a administrat o doză de baci Calmette-Guerin (BCG), un vaccin antituberculos, care era însă contaminat cu *Mycobacterium tuberculosis*, bacteria care cauzează TBC. Dintre nou-născuții care au murit după ce au fost vaccinați cu dozele contaminate, un număr semnificativ au fost băieți. Persoanele cu structură genetică feminină reușesc să omoare microbii mai eficient.***** Una dintre puținele bacterii la care par să fie mai expuse femeile este *Escherichia coli*. Acest lucru se datorează mai degrabă unor factori anatomici (nu de natură imunologică), care fac ca femeile să fie mai predispuse la infecții ale tractului urinar (ITU) cauzate de microbi cum ar fi *E. coli*. Din același motiv, infecțiile fungice cum sunt cele cauzate de *Candida albicans* sunt și ele mai comune la femei. Având în vedere diferențele anatomice dintre organele genitale externe și interne ale celor două sexe genetice, este remarcabil faptul că femeile se pot apăra de atât de mulți microbi invadatori. Indiferent de sexul genetic, cea mai mare amenințare pentru continuarea supraviețuirii noastre colective pe această planetă va fi întotdeauna de natură infecțioasă. Chiar și după descoperirea antibioticelor, cu peste 70 de ani în urmă, patogenii de natură microbiană rămân unii dintre cei mai mari ucigași de pe Pământ. Dacă tuberculoza a mutilat și a omorât atât de mulți oameni pe vremea lui Kafka, în prezent au apărut noi variante ale acestui microb care sunt rezistente la multe dintre antibioticele pe care le avem în arsenal. Tuberculoza multidrog-rezistentă (TB-MDR) devine din ce în ce mai greu de tratat din acest motiv - multe dintre antibioticele care omorau microbul în trecut sunt acum ineficiente⁴⁶. O amenințare și mai mare vine din partea unei alte tulpini a microbului, care provoacă tuberculoza multidrog- rezistentă extinsă sau TB-XDR, tulpină care este imună la și mai multe antibiotice. Odată cu oamenii, microbii se deplasează și ei în jurul lumii. Până în prezent s-au înregistrat cazuri de TB-XDR în 123 de țări la nivel mondial, inclusiv în Statele Unite. Acest fapt m-a determinat să-mi dedic o mare parte din activitatea profesională dezvoltării de noi agenți antibiotici care să facă față acestei amenințări, mereu în creștere, a microbilor superputernici și a infecțiilor microbiene multidrog-rezistente. Atunci când sistemul nostru imunitar nu se poate descurca singur cu microbii invadatori, ne bazăm pe antibiotice și pe medicamentele antivirale pentru a scăpa de infecție. Aceste medicamente sunt doar o parte mică din soluție, deoarece, chiar și atunci când folosim cele mai avansate și mai puternice medicamente, toți microbii devin, până la urmă, rezistenți la ele. Ca de obicei, viața reușește să treacă peste orice obstacole și se ridică în cale. De aceea este important să învățăm cât de multe putem despre sistemul nostru înăscut de apărare. Nici cele mai bune antibiotice și medicamente antivirale din ziua de azi nu „vindecă” infecțiile, ci doar ne oferă un pic de răgaz și ne ajută în lupta împotriva microbilor. Tot propriul nostru sistem imunitar e cel care trebuie să termine treaba. Supraviețuirea în contextul supei de patogeni în care trăim este una dintre cele mai mari provocări pe care trebuie să le înfruntăm ca ființe umane⁴⁷. Fie că este vorba de o victorie asupra unei infecții bacteriene severe, de învingerea ultimei variante de gripă A sau, la nivel

mai larg, de traumele asociate foametei și epidemiilor din cursul istoriei, femeile pur și simplu se descurcă mai bine. Motivul are de-a face exclusiv cu structura lor cromozomială XX.

Spun acest lucru ca genetician și cercetător în domeniul dezvoltării de antibiotice: femeile chiar sunt privilegiate din punctul de vedere al imunității. Acesta e un lucru foarte bun, deoarece supraviețuirea noastră prezentă și viitoare pe această planetă depinde de ele

***** Highly active antiretroviral therapy (Terapia antiretrovirală foarte activă – HAART) este o combinație de medicamente folosite pentru tratarea persoanelor infectate cu HIV. Deși terapia HAART nu îi vindecă pe cei infectați cu HIV, inițierea ei în etapa timpurie a bolii oferă o speranță de viață mai bună. (N.a.)

***** Cercetările nou-apărute indică faptul că vitamina D are un rol important în susținerea sistemului imunitar, care ajută organismul să lupte cu infecțiile și cu bolile ce pun în pericol viața. (N.a.)

***** Astăzi, termenul de boală peptică ulceroasă sau BPU se folosește pentru a descrie o leziune apărută în mucoasa stomacului sau a intestinului subțire. Deși aceste afecțiuni sunt numite în general BPU, atunci când

***** Avantajul imunologic al femeilor față de bărbați are un inconvenient, despre care voi vorbi mai pe larg în Capitolul 5. (N.a.)
)Dezavantajat: Creierul masculin

Naomi strângea la piept un biblioraft mare maro. Fiul ei, Noah, o urma tăcut, la mică distanță. Noah era un adolescent destul de înalt, care te frapa prin felul lui sfios de a fi. În sala de așteptare mai era o altă domnișoară, cam de vârsta lui Noah. După ce l-a observat, a ridicat ochii din telefon și a încetat să mai tasteze, dar Noah nu i-a acordat atenție nici ei și nici nouă. Cel puțin, așa părea.

— Am un vis care se tot repetă. E dimineată devreme și stau cu Noah la masă pentru micul dejun, a spus Naomi în timp ce s-a așezat pe un scaun vizavi de mine.

Cabinetul de examinare al acestei clinici era ceva mai mare decât majoritatea cabinetelor și avea chiar și două ferestre. Deși era un scaun liber chiar lângă Naomi, unde ar fi putut să se așeze cu ușurință, Noah a preferat să rămână în picioare în spatele mamei sale, iar ea a continuat să vorbească.

— Stau de vorbă cu el despre materiile lui preferate și despre activitățile extrașcolare în timp ce el își mai pune un castron cu cereale și apoi... mă întreabă dacă e în regulă să o aducă pe noua sa prietenă la cina de Ziua Recunoștinței de săptămâna viitoare. Chiar când urmează să răspund, mă trezesc... Tot am diferite versiuni ale acestui vis de când a început Noah liceul, acum doi ani, mi-a spus Naomi, cu ochii plini de lacrimi. Ceea ce e cel mai greu

e că știu că probabil nu există nicio posibilitate să se întâmple așa ceva. Adică Noah a încetat să mai vorbească când avea trei ani și nu a mai scos niciun cuvânt de atunci. Nu există nicio pilulă, nicio dietă și niciun remediu care să fi avut efect în cazul lui. Am acceptat de mult situația lui Noah. E pur și simplu mult prea dureros să continui să mai sper la altceva, însă în fiecare seară, când mă duc la culcare, am o senzație săcăitoare că poate există ceva ce ne-a scăpat. Poate că Noah încearcă să îmi spună ceva prin acest vis pe care îl tot am. Poate că, dacă ne mai uităm o dată la genele lui, voi avea în sfârșit un răspuns? Ceea ce adusese Naomi în biblioraftul ei erau copii ale istoricului medical al lui Noah încă de când era bebeluș. Dosarul conținea evaluări detaliate făcute de logopezi, psihologi și de medicul său pediatru. Când avea cinci ani, Noah a fost consultat de un specialist care l-a diagnosticat cu tulburare de spectru autist (TSA), considerată motivul pentru care băiatul încetase să mai vorbească.

Foarte multă vreme, a existat convingerea că riscul de a fi diagnosticat cu TSA e de opt ori mai mare în cazul băieților⁴⁸, pornind de la premisa că băieții aveau mai multe șanse să beneficieze de asistență medicală care să ducă la stabilirea unui diagnostic. Ani de zile, ipoteza a părut valabilă, din moment ce multe fetițe cu TSA nu erau diagnosticate. Pur și simplu nu se știa că fetele pot prezenta simptome diferite de băieți. Deși acest aspect poate explica parțial discrepanța dintre cele două sexe genetice la diagnosticare, cu siguranță nu o explică în totalitate.

Potrivit statisticilor publicate în 2018 de Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC)⁴⁹, în Statele Unite probabilitatea ca bărbații să fie diagnosticați cu autism este de trei până la patru ori mai mare comparativ cu femeile. Tot nu știm de ce incidența autismului este mult mai mare la bărbați, pentru că încă nu am explorat pe deplin diferențele dintre sexe. Poate fi vorba de lipsa unui al doilea cromozom X în creierul băieților, de prezența unui cromozom Y sau de o combinație a celor două.

Când Noah era foarte mic, i s-au făcut niște teste genetice care au avut toate rezultate normale, dar Naomi deja știa că nu există un test genetic specific pentru TSA. Mi-a explicat că, și dacă nu mai puteam face nimic altceva pentru Noah, poate că mai exista o șansă să putem găsi motivul de bază al stării lui, în condițiile în care testele genetice s-au perfecționat.

După ce am studiat întregul dosar al lui Noah, am prescris investigații genetice complete și alte câteva analize și am așteptat să vină rezultatele. Toate au fost negative, la fel ca în trecut, în ciuda testelor genetice complexe disponibile acum. Naomi era dezamăgită și era de înțeles. Nu aflaserăm nimic nou despre situația lui Noah.

Deși nu mai practic medicina de câțiva ani, încă mă gândesc la Noah și la mulți alți băieți ca el. Mă șochează multitudinea de moduri în care au fost puși în dificultate acești băieți deoarece creierul lor a fost privat de un întreg cromozom. Lipsa varietății cromozomiale de tip X în celulele care formează creierul bărbaților îi face mai fragili și mai sensibili la provocările vieții, de la infecții la inflamații - afecțiuni care sunt cunoscute pentru rolul lor în dezvoltarea dizabilităților intelectuale⁵⁰. Rămâne de văzut dacă acest fapt a avut sau nu o contribuție directă la situația lui Noah, dar știm că, atunci când apare o problemă la un cromozom X, bărbații nu au un alt cromozom pe care să se poată baza.

Când totul merge bine, multe dintre genele prezente pe cromozomul X dispun de planurile genetice necesare pentru a crea și a menține un creier care să funcționeze optim. Totuși, asta nu se întâmplă mereu. Mai mult de 100 din cele 1 000 de gene prezente pe cromozomul

X au fost identificate până în prezent drept cauze ale unor dizabilități intelectuale⁵¹. Aceste afecțiuni sunt adunate sub termenul-umbrelă de „dizabilități intelectuale X-linkate”. Presupunem că și multe alte variații genetice pe cromozomul X determină dizabilități intelectuale, dar încă nu le-am identificat pe toate.

Simptomele dizabilităților intelectuale X-linkate se prezintă în copilăria timpurie și se manifestă de regulă prin inteligență sub medie⁵², însă pot fi atât de grave, încât să nu permită persoanei să își însușească nici chiar cele mai simple abilități necesare pentru a duce o viață independentă. Alte variante ale acestor dizabilități sunt atât de atenuate, încât abia dacă pot fi percepute.

Geneticienii își pot da seama când anume sursa dizabilității intelectuale se află în cromozomul X prin examinarea tiparului de moștenire din familiile celor afectați. Un tipar de moștenire a dizabilităților X-linkate pe un arbore genealogic sare în ochi atunci când par a fi afectați doar băieții din familie ^^^^^^^

Când studiam dosarul lui Noah, am găsit o scrisoare de la pediatrul lui, cu un rezumat al unora dintre investigațiile medicale pe care i le prescrisese băiatului. Printre ele se afla și un test pentru afecțiunea numită sindromul X fragil, care generează dizabilități intelectuale de la moderate la severe și care afectează bărbații mult mai des și mult mai grav decât femeile. Bănuiala pornea de la faptul că unchiul lui (fratele lui Naomi) suferea de sindromul X fragil. Însă rezultatul testelor lui Noah a fost negativ.

Sindromul X fragil a căpătat acest nume deoarece, în cazul persoanelor afectate, cromozomul X pare a fi mai fragil și mai predispus la rupere atunci când este observat sub microscop. Aproape 99% dintre cei afectați prezintă anomalii la nivelul genei fragile-X mental retardation (FMR1), care o împiedică să funcționeze normal⁵³.

Proteina produsă de varianta funcțională a genei FMR1 ajută la crearea conexiunilor dintre neuroni (numite sinapse), care sunt esențiale în dezvoltarea normală a creierului. Deoarece persoanelor afectate de X fragil le lipsește proteina provenită de la gena FMR1, creierul lor nu poate forma conexiunile necesare. În domeniul medical există un consens asupra faptului că această lipsă a conexiunilor este cauza multora dintre simptomele cognitive asociate cu sindromul X fragil.

Bărbații sunt afectați mult mai sever și în mod predominant de acest sindrom pentru că absolut toate celulele lor, inclusiv neuronii, folosesc același cromozom X fragil – singurul pe care îl au. De aceea cromozomul X suplimentar pe care l-au moștenit toate persoanele cu structură genetică feminină este esențial atunci când se pune problema protejării creierului. Dacă nu avem cele mai bune informații genetice pentru a construi și a susține unul dintre cele mai complexe sisteme biologice pe care le cunoaștem, problemele pot fi multiple. Așa cum am văzut deja de nenumărate ori, când e vorba de loteria genetică e întotdeauna mai bine să ai posibilitatea de a mai juca o mână.

Știm deja de multă vreme că băieții sunt mai predispuși la dizabilitățile intelectuale X-linkate pentru că nu pot tolera mutațiile de pe cromozomul X la fel de bine ca fetele. Așa cum am menționat, multe dintre cele 1 000 de gene aflate pe cromozomul X au un rol important în dezvoltarea și menținerea creierului.

Nu numai TSA sau dizabilitățile legate de cromozomul X afectează în mod disproporționat băieții. Încă de la începutul vieții, ei sunt dezavantajați din punctul de vedere al dezvoltării. Dezavantajul sexual al bebelușilor băieți, care poate genera complicații neurologice pe viață, a fost sesizat pentru prima dată de cercetători încă din

anul 1933 și este valabil și în ziua de astăzi. Acum știm că băieții sunt dezavantajați și atunci când fac trecerea de la viața intrauterină la lumea exterioară – pentru ei, această tranziție prezintă un risc mult mai mare de dificultăți de dezvoltare ulterioare⁵⁴.

Nașterea prematură și complicațiile din timpul nașterii sunt asociate cu un risc crescut de apariție a unor dizabilități intelectuale viitoare. În Finlanda a fost realizat un studiu impresionant, în cadrul căruia a fost monitorizată, până la vârsta de șapte ani, starea de sănătate a tuturor celor 60 524 de copii care s-au născut în 1987⁵⁵. Rezultatele studiului au arătat că, la băieți, riscul de a se naște cu complicații este cu 20% mai mare, iar riscul de a se naște prematur este mai mare cu 11%. De asemenea, a rezultat și că, pe măsură ce copiii înaintau în vârstă, exista un risc de două până la trei ori mai mare pentru băieți de a suferi întârzieri de dezvoltare. Într-un subgrup de peste 14 000 de copii, în cazul băieților riscul de a fi nevoiți să înceapă școala mai târziu și de a avea nevoie de educație specială era mai ridicat.

Într-un important studiu publicat de CDC în 2011, cercetătorii au analizat datele referitoare la dizabilitățile de dezvoltare înregistrate la copiii din Statele Unite pe o perioadă de 12 ani⁵⁶. În urma studiului, cercetătorii au ajuns la concluzia că: „Băieții prezintă o prevalență de două ori mai mare pentru orice fel de tulburare de dezvoltare și o prevalență excesivă pentru ADHD, autism, tulburări de învățare, bătăit și alte întârzieri de dezvoltare”.

Ultimele statistici pentru Statele Unite, publicate de Centrul Național de Statistică în Sănătate, confirmă și ele faptul că incidența tulburărilor de dezvoltare este dublă la băieți față de fete⁵⁷. Această variație disproporționată nu este restrânsă la o singură zonă geografică sau la o anumită societate. Multe studii realizate în toată lumea ajung la concluzii similare cu cele din Statele Unite, cu o incidență a tulburărilor de dezvoltare în general mai mare la băieți.

Chiar și atunci când luăm în considerare și posibilitatea unei supradiagnosticări la băieți și a unei subidentificări a simptomelor la fete, numărul băieților diagnosticați tot îl depășește pe cel al fetelor. Multe dintre aceste aspecte au legătură cu complexitatea procesului de dezvoltare și menținere a creierului uman.

Creierul nu este un organ simplu și, ca tot ce se află în corpul uman, este dezvoltat în conformitate cu instrucțiuni conținute de cromozomii și de genele pe care le moștenim⁵⁸. E o structură atât de complexă, încât, chiar și după ce se termină faza dezvoltării inițiale, continuă să se remodeleze, prin intermediul unui proces numit neuroplasticitate. Aceste schimbări se petrec până când murim. Neuroplasticitatea nu este mediată doar de ADN-ul nostru, ci și de tot ceea ce trăim în fiecare moment. Acesta este motivul pentru care putem dezvolta noi abilități chiar și târziu în viață, la distanță mare de perioada copilăriei.

Există multe alte structuri în corp care, la fel ca și creierul, sunt dificil de creat și deja n-ar mai trebui să ne surprindă că bărbații, spre deosebire de femei, sunt deficitari și în ceea ce privește construirea adecvată a acestor structuri. Incidentele de dezvoltare pot varia de la malformații congenitale relativ benigne la unele mult mai serioase.

Dacă un bebeluș are dificultăți la hrănire sau dacă nu poate scoate limba din gură, ar putea avea „limbă scurtă”, cunoscută sub termenul medical de anchiloglosia⁵⁹, o malformație provocată de faptul că frenul sublingual, o bucată de țesut care se atașează în mod normal de partea inferioară a limbii, nu este conectat corect. Limba nu are libertatea de mișcare pe

care ar trebui să o aibă în mod natural și este „legată” în interiorul gurii. De două ori mai mulți băieți decât fete se nasc cu anchiloglosia.

Piciorul strâmb (talipes) este o afecțiune care nu permite formarea corectă a extremităților inferioare și se tratează de regulă prin fizioterapie și, în cazuri extreme, intervenții chirurgicale⁶⁰. Este unul dintre cele mai comune defecte din naștere ale bebelușilor. La fel ca și multe alte anomalii congenitale, piciorul varus equin este de două ori mai des întâlnit la băieți și nu știm de ce.

Femeile reușesc mai bine aproape tot ce este dificil de făcut în viață din punct de vedere biologic, de la supraviețuire la dezvoltare. Sexul genetic care realizează, în proporție coplesitoare, performanța aproape imposibilă de a ajunge la vârsta centenară este același sex care se confruntă cu cel mai scăzut număr de provocări la nivel de dezvoltare. Atunci când ne uităm în jurul lumii, în toate țările, indiferent de cultură, vedem același lucru. Creierul bărbaților este în dezavantaj.

Femeile nu beneficiază doar de incidențe mai reduse în cazul unor afecțiuni cum sunt dizabilitățile intelectuale X-linkate, ci au și unele abilități superioare legate strict de prezența celor doi cromozomi X. Unele dintre aceste abilități sunt mai evidente decât ne dăm seama.

Îmi aduc aminte foarte clar de o situație în care am putut observa acest lucru în propria mea viață. Soția mea, Emma, și cu mine ne renovam primul apartament din Manhattan. Într-o zi a venit acasă foarte entuziasmată și mi-a arătat câteva palete de culori Pantone. Emma a ales câteva mostre și le-a pus pe masă în fața mea. Erau nuanțele verde-papagal (Pantone 340), verde-crocodil (Pantone 341) și verde-frunză (Pantone 7725). Mie mi se părea că toate sunt cam la fel, dar ei îi plăcea foarte mult verdele-frunză și considera că e nuanța ideală pentru birou. Habar n-aveam despre ce vorbea soția mea. Chiar vedem lumea în culori diferite?

Știu că nu sufăr de discromatopsie, dar sunt un bărbat cu structură genetică XY. Sigur, nu toate femeile văd mai multe culori decât bărbații, doar că nu au un risc la fel de mare de a avea deficiențe vizuale cromatice și au mult mai multe șanse să distingă o mai mare varietate de culori. Chiar și atunci când sunt la capacitate genetică maximă, bărbații pot să aspire doar la o viziune cromatică normală⁶¹.

În retina femeilor există celule care folosesc doar unul din cei doi cromozomi X ca să sintetizeze receptorii pentru vederea cromatică. Asta

înseamnă că unele dintre celulele responsabile pentru vederea cromatică pot folosi cromozomul X de la mamă, în vreme ce altele pot folosi cromozomul X de la tată. Deoarece au la dispoziție doi cromozomi X cu versiuni diferite ale aceleiași gene, discromatopsia este rar întâlnită la femei⁶².

Dacă receptorii care permit vederea cromatică diferă destul de mult pe cei doi cromozomi X moșteniți de o femeie, rezultatul poate fi o superputere vizuală. Oamenii de știință încă nu au descoperit care este numărul exact de femei care au această vedere cromatică superioară, dar se estimează că ar fi vorba de un procent cuprins între 5% și 15% dintre femei, poate chiar mai mare. Această versiune superioară a vederii cromatice se numește vedere tetracromatică, iar femeile care au așa ceva pot vedea 100 de milioane de culori, spre deosebire de paleta normală de un milion de culori⁶³. Un bărbat normal, cu structură cromozomială XY, nu a avut și nu va avea niciodată vedere tetracromatică.

Poate că nu suntem conștienți de acest lucru, dar ochii sunt prelungiri ale creierului, care au crescut prin oasele feței atunci când ne dezvoltăm în uter. Ochii oferă creierului informația de care are nevoie pentru a crea o viziune a lumii înconjurătoare. Ceea ce este incredibil la ochii noștri este că ei nu sunt fundamental diferiți de ochii primilor pești gnathostomi, care înotau în ocean cu aproape 430 de milioane de ani în urmă⁶⁴. Una din diferențele de percepție majore dintre organisme este abilitatea de a percepe culoarea din mediul de viață. Lumina intră în ochi și ajunge la retină, dar, înainte, corneea filtrează cea mai mare parte a luminii UV. Retina noastră este ecranul pe care se proiectează lumea exterioară (în variantă inversată), iar imaginea este interpretată de creier. Celulele care percep lumina vizibilă sunt fie bastonașe, fie conuri. Bastonașele absorb și reacționează la fotoni. Celulele- bastonaș (sunt cam 120 de milioane în fiecare ochi) recunosc dacă în mediul nostru e întuneric sau lumină. În interiorul fiecărei asemenea celule există 150 de milioane de molecule de rodopsină care sunt stocate în 1 000 de discuri. Mai avem în retină și alte 6 000 000 de celule-con, care cooperează pentru a ajuta creierul să ne prezinte lumea în culori vii. Majoritatea persoanelor au trei tipuri diferite de celule cu con. Fiecare tip de celulă cu con folosește un receptor de la una din cele trei gene ale vederii cromatice – OPN1SW, OPN1MW și OPN1LW –, care le ajută să reacționeze la o anumită lungime de undă a luminii și să transmită informația mai departe la creier⁶⁵. Când una dintre aceste gene nu funcționează așa cum ar trebui, e mai dificil pentru creier să discearnă diferența dintre culori. Dacă îți lipsește o copie funcțională a uneia dintre cele trei gene folosite de retină pentru a distinge culorile, cum ar fi OPN1MW, atunci această abilitate poate scădea dramatic, de la un milion de nuanțe diferite recunoscute la doar 10 000. Asta se întâmplă în cazul daltonismului X-linkat roșu-verde. Și, pentru că două din cele trei gene care au legătură cu daltonismul se găsesc pe cromozomul X, bărbații care nu moștenesc o copie funcțională a acestora riscă să „vadă” o lume în mult mai puține culori. Discromatopsia poate prezenta un avantaj mic, dar semnificativ dacă putem învăța ceva de la maimuțele capucin. Oamenii de știință au descoperit că maimuțele de sex masculin cu discromatopsie se descurcău mult mai bine când căutau insecte de suprafață camuflate, ceea ce e foarte bine atunci când ești în căutare de proteine⁶⁶. Asta corespunde perfect cu unele observații empirice referitoare la abilitatea bărbaților cu daltonism de a descoperi foarte ușor camuflajul. Potrivit unui articol din revista Time din 1940, un observator din cadrul Forțelor Aeriene putea să localizeze din avion toate echipamentele de artilerie camuflate în timpul unui antrenament militar, în timp ce colegii lui aveau mari probleme cu același exercițiu⁶⁷. Cum reușea să facă acest lucru? Se pare că avea discromatopsie. Această anomalie se poate dovedi folositoare în anumite situații, dar, când vine vorba de supraviețuire, abilitatea de a vedea mai multe nuanțe e neprețuită. Și doar femeile o au. Concetta Antico este un bun exemplu pentru superioritatea genetică a femeilor în acest domeniu⁶⁸. Antico este un artist vizual deosebit, care are darul neobișnuit de a vedea lumea în milioane de nuanțe. În comparație cu o persoană obișnuită, Antico vede cu aproape 99 de milioane mai multe nuanțe. Are vedere tetracromatică.

Majoritatea dintre noi avem vedere tricromatică – acel „tri” se referă la faptul că vedem lumea prin intermediul a trei gene separate folosite pentru vederea cromatică (două dintre ele se regăsesc pe cromozomul X). O persoană care are vedere tetracromatică, așa cum este Antico, folosește versiuni diferite ale celor două gene pentru vedere cromatică din cei doi cromozomi X moșteniți.

Vederea tetracromatică e un exemplu al puterii de cooperare prezente la toate femeile, dar nu și la bărbați. Chiar dacă nu toate femeile au vedere tetracromatică propriu-zisă, tot există o șansă foarte bună ca ele să aibă o vedere cromatică în general mai bună decât a unui bărbat obișnuit.

Vederea este atât de complexă, încât sunt necesare tipuri diferite de celule ca să funcționeze. Nu doar faptul că au un al doilea X din care pot alege le permite femeilor să vadă mai multe culori decât ar putea visa un bărbat vreodată; este vorba și de cooperarea celulelor din retină – le permite femeilor să facă și să vadă lucruri de care bărbații nu sunt capabili.

Iată încă un mod de cooperare genetică în lumea imaginilor: cu mult înainte ca fermierii să își aducă recolta la piață spre a o vinde, eram nevoiți să depunem un efort imens pentru a face rost de fructe și legume proaspete în fiecare zi. V-ați întrebat vreodată de ce animalul vostru de companie nu pare să aibă la fel de multă nevoie de fructe și legume proaspete ca oamenii?⁶⁹ Deoarece organismul lui poate produce acid L-ascorbic sau vitamina C în mod independent și la nevoie. Acesta este unul din motivele pentru care poate supraviețui cu mâncare făcută din materii de calitate inferioară.

Nu doar pisicile și câinii pot face acest lucru (apropo: nu disting culorile). Toate celelalte mamifere de pe planetă, cu excepția primatelor (și, din motive care ne scapă, liliecilor, porcușorilor de Guineea și capibarelor), pot converti glucoza simplă din dieta lor în vitamina C utilizabilă⁷⁰. Și atunci, ce pot face primatele ca noi? Dacă ne-am fi bazat pe pseudogena***** noastră disfuncțională pentru producerea vitaminei C – numită GULOP –, tot am fi avut aceeași problemă, pentru că toți am moștenit versiuni disfuncționale ale genei. Dacă te străduiești din greu să-ți păstrezi dantura și să previi depresia, inflamația, oboseala și o mulțime de alte simptome, ca ființă umană va trebui să găsești niște fructe proaspete.

Un sistem vizual care permite utilizatorului să găsească fructe și chiar să ghicească de la distanță cât sunt de coapte, fără să fie nevoit să guste, poate fi esențial pentru supraviețuirea oamenilor cărora le lipsește capacitatea de a-și produce singuri vitamina C. Plantele însă nu au de gând să ne ofere nimic gratuit. Plantele nu se pot deplasa cu ușurință, așa că „târgul” evolutiv la care s-a ajuns e următorul: animalele (inclusiv oamenii) pot să mănânce fructele coapte, dar trebuie să „depună” și să cultive semințele în beneficiul plantelor. Plantele folosesc multe resurse pentru a produce fructe, dar obțin la schimb o viață lungă și sigură pentru progeniturile lor.

Pentru a obține fitonutrienții necesari, inclusiv o cantitate suficientă de vitamina C, trebuie să găsim fructe care să fie coapte. Modul în care planta ne arată că fructele pot fi consumate se rezumă adesea la schimbarea culorii acestora. Dacă semințele nu sunt gata și noi mâncăm totuși fructul, atunci toată energia investită în crearea acelui fruct e risipită. De aceea, fructele își schimbă în general culoarea de la o nuanță de verde, care le permite să nu se distingă de frunzele plantei, la o nuanță puternică de roșu, galben, portocaliu sau chiar negru intens – pentru că atunci putem să le vedem și să le mâncăm.

Cercetările asupra comportamentului unora dintre rudele noastre primate, maimuțele capucin sălbatice cu vedere tricromatică, sugerează că ele pot localiza și consuma fructele mult mai repede decât primatele care nu disting culorile⁷¹. Alte cercetări, efectuate pe maimuțe *Macaca mulatta* captive, au indicat că femelele cu vedere tricromatică găsesc mai rapid fructele decât cele care nu disting culorile⁷².

Pentru o persoană care nu distinge culorile poate fi mult mai greu să își dea seama când un fruct e copt și bun de mâncat. În cazul în care facem o greșeală, planta are modul ei deștept și într-o anumită măsură toxic de a ne învăța care dintre fructe sunt coapte – e vorba despre gust. Dacă ai mușcat vreodată dintr-o banană necoaptă știi exact la ce mă refer.

De obicei, nu asociem Japonia cu merele și nici nu suntem înclinați să asociem formarea și menținerea creierului uman cu merele. În anii mei de activitate în domeniul neurogeneticii și al științelor botanice, am ajuns la un nivel mai profund de înțelegere, care mi-a permis să descopăr asemănări între dezvoltarea noastră neurologică și toaletarea merilor în Japonia. În natură vedem adesea exemple ale aceluiași proces care are loc la nivel macro și la nivel micro. Așa văd eu asemănarea dintre laborioasa metodă japoneză de cultivare a merelor și creierul uman.

Datorită sezonului de culegere a merelor am ajuns în prefectura Aomori, în mijlocul unui octombrie răcoros. Prefectura Aomori, localizată în extremitatea de nord a insulei japoneze Honshu, la sud de Hokkaido, este o zonă faimoasă în întreaga lume pentru merele sale. Doar câteva dintre cele aproape 1 000 000 de tone de fructe produse anual aici ajung să părăsească Japonia.

Întinzându-mă anevoios către coroana deasă a unui copac foarte mare, am reușit să culeg primul măr. Mă aflu în Japonia ca să adun mostre de țesut pentru un proiect de cercetare care urmărește să descopere secretele genetice ale unui anumit soi de măr. Proiectul meu urmărește de asemenea metodele de toaletare și modul în care schimbau acestea comportamentul genelor mărului. Când sunt complet coapte, este momentul ideal pentru a culege unele dintre cele mai gustoase mere de pe Pământ. Mi-a fost imposibil să nu mușc și eu din câțiva dintre subiecții de cercetare.

Aceste mere roșii și zemoase din soiul Sekai Ichi erau cu siguranță unele dintre cele mai mari mere pe care le văzusem vreodată. Greutatea este adesea pe măsura dimensiunilor, iar merele culese în ziua aceea nu făceau excepție. Unele dintre ele cântăreau mai mult de 900 de grame bucata (în comparație, merele Red Delicious obișnuite, pe care le primesc copiii la prânz în SUA, cântăresc doar 150 de grame bucata). Mărimea acestor mere nu se datorează exclusiv aspectelor genetice – e nevoie și de foarte mult efort uman ca fiecare măr Sekai Ichi să ajungă la aceste dimensiuni impresionante.

În ziua aceea, sub coroana mărului se afla cu mine și Naoki Yamazaki, cultivator de mere la a doua generație. Avea și costumația potrivită – o cămașă de blugi și o salopetă de blugi. Familia lui lucra același lot de teren și îngrijea pomii de multă vreme.

Yamazaki a crescut mâncând kilograme întregi de mere în fiecare săptămână și mi-a spus că are impresia că e practic făcut din mere. L-am întrebat ce îi place cel mai mult la livada lui. Întinzând brațele larg în ambele direcții și arătând către merele roșii imense care atârnavă din copaci, mi-a spus: „Copiii mei”. L-am întrebat apoi care era cea mai mare provocare pentru el, ca fermier. „Să le las să plece”, a răspuns el.

În perioada în care am făcut cercetare, am călătorit și am lucrat cu mulți fermieri în timp ce căutam noi compuși biologici de la plante și animale pe care să îi putem folosi în scopuri

terapeutice pentru medicina umană. Ceea ce pare să-i unească pe toți este dragostea pentru plantele de care au grijă. Nu pare să conteze ce anume produc sau cultivă. Fie că e vorba de cineva care produce ceai oolong și are grijă de străvechi copaci sălbatici din provincia Fujian din China, fie că e vorba de o fermă de melci din insulele Åland, de pe coasta vestică a Finlandei, sentimentul este același.

Așa cum am descoperit în urma vizitei mele în Aomori, toaletarea merilor japonezi este una dintre cele mai solicitante metode de îngrijire a pomilor, ilustrând ciclul vieții și al morții, care ocupă foarte mult timp din viața unui fermier. Yamazaki mi-a spus că există o credință a japonezilor care spune că doar după ce ai toaletat 1 000 de meri te poți considera un adevărat cultivator de mere. Când l-am întrebat de câți copaci s-a ocupat el personal, mi-a spus că „Nu așa de mulți”.

Procesul japonez de culegere a fructelor a fost deosebit de dificil de privit pentru mine, mai ales pentru că îmi plac foarte tare merele – mi s-a părut că e o risipă să culegi și să arunci atât de multe mere înainte să ajungă la

maturitate. Dar, oricât de greu de crezut ar putea să pară, această aparentă risipă a ajuns să îmi schimbe modul de gândire despre procesele neurologice care au loc în creier. Acum înțeleg că toaletarea este un element esențial în creșterea merelor enorme și delicioase, la fel cum este un element necesar și pentru cultivarea unui creier uman sănătos.

În timpul procesului de curățare a pomilor, care are loc pe durata întregului an, fermierul taie și aruncă crengi, flori și mere necoapte care sunt necorespunzătoare sau sunt lovite.

Toate aceste operații sunt făcute manual. Yamazaki și echipa lui de muncitori culeg și aruncă sute de mere verzi în timp ce înaintează metodic prin livadă.

Acest proces de eliminare permite fiecărui pom să se concentreze pe hrănirea fructelor rămase. Yamazaki mi-a spus că astfel merele rămase au posibilitatea să ajungă la dimensiuni impresionante și să aibă și mai multă savoare. Pe măsură ce cresc, toate merele sunt întoarse cu grijă cu mâna, astfel ajungând să capete o culoare roșie uniformă. Deși producția totală de mere ar fi mult mai mare dacă nu ar avea loc această toaletare, Yamazaki mi-a spus: „Merită. Uneori mai puțin înseamnă mai mult, nu-i așa?”

Yamazaki face mult mai mult decât o simplă toaletare a pomilor – pune fiecărui măr câte o „șepcuță” pe care s-o poarte o parte din sezon, asigurându-se astfel că fructele nu sunt expuse prea mult la soare. Nu e de mirare că aceste mere ajung până la urmă să coste aproximativ 20 de dolari bucata.

Cum stăteam sub coroana acelor meri din Japonia și mă uitam în sus la crengi, mi-am adus aminte de multe dintre procesele paralele care au loc în natură și în dezvoltarea umană. Merele nu sunt singurele elemente din natură care beneficiază de pe urma unei toaletări corespunzătoare. Un proces similar trebuie să aibă loc și pentru dezvoltarea normală a sistemului nervos central, care include și creierul. Unii neuroni trebuie să moară pentru ca alții să poată supraviețui și deveni puternici.

Mulți ani, motivele pentru care unele celule din sistemul nervos mor sau trăiesc a rămas un mister. La un moment dat, o femeie curajoasă și hotărâtă a decis să clarifice întregul proces.

Dr. Rita Levi-Montalcini rămăsese fără slujbă⁷³. În iunie 1940, Italia tocmai intrase în război de partea Axei. Lumea din jurul ei o luase razna, iar focul persecuției ardea peste tot. Levi-Montalcini a decis să nu fugă din Italia, dorind să rămână aproape de familia sa. Ca evreică, a descoperit că viitorul îi rezerva și mai multe constrângeri. Perspectivile de a-și continua cercetările neuroștiințifice sau de a putea să profeseze în continuare ca medic erau foarte

slabe în urma adoptării, pe 17 noiembrie 1938, a „Legilor pentru apărarea rasei”, care interziceau asemenea activități. În speranța că o va putea proteja de multe dintre legile restrictive împotriva evreilor, un prieten din vremea facultății s-a oferit să o ia de soție, însă ea a refuzat politicos. Dr. Levi-Montalcini își petrecea tot timpul gândindu-se la viața și moartea neuronilor pe care îi studia și la propriile șanse foarte precare de supraviețuire. Ca să aibă ceva de făcut, a început să lucreze în secret ca medic în Torino, în nordul Italiei, unde locuia împreună cu familia sa la momentul respectiv. Până la urmă a trebuit să renunțe cu totul la practicarea medicinei, pentru că era pur și simplu prea riscant. Nu doar războiul o preocupa. Pentru că nu-și mai putea continua studiile științifice, nu-și mai găsea scopul în viață. Ceea ce a făcut în continuare avea să caracterizeze viața și activitatea Ritei Levi-Montalcini. Oricare a fost impedimentul întâlnit, ea și-a croit mereu propriul drum, în condițiile preferate de ea.

Levi-Montalcini nu plănuiise inițial să devină medic sau om de știință. Nici nu-și imaginase vreodată că se va devota exclusiv vieții de familie, ca multe altele dintre contemporanele ei. Ideea că femeile nu erau la fel de capabile ca bărbații în domeniile științifice era de departe cea mai influentă dogmă la vremea respectivă. S-a întrebat dacă nu cumva destinul ei era să devină artistă, la fel ca sora ei geamănă, Paola. Dar pentru Levi-Montalcini puternicul motor creativ care o propulsa era alimentat de curiozitatea științifică.

Scopul ei principal în viață, așa cum avea să spună mai târziu, se născuse dintr-o durere sufletească. Femeia care o crescuse, Giovanna Bruttata, fusese practic ca o a doua mamă pentru toți copiii din familia Levi. Când

Giovanna a fost diagnosticată cu cancer de stomac în stadiu terminal, Levi-Montalcini a fost devastată. În acel moment, ea a luat decizia foarte importantă de a deveni medic. Nu puține erau obstacolele care îi stăteau în cale. Trecuseră deja trei ani de când terminase liceul și se afla într-un moment în care majoritatea femeilor de vârsta ei din Italia erau încurajate să își găsească un bărbat cu care să se căsătorească și să facă copii. În plus, studiile ei precedente nu-i asigurau nici pe departe cunoștințele de matematică, științe elementare și limbi clasice cum ar fi greaca și latina, strict necesare pentru admiterea la facultatea de medicină.

Levi-Montalcini s-a pregătit singură pentru examenul de admitere care urma să îi ofere acces către un domeniu de activitate dominat de bărbați. Își începea de multe ori ziua la ora 4 dimineața și făcea meditații cu profesori din oraș, care au fost impresionați de capacitatea ei de concentrare asupra unor materii noi solicitante. Au urmat, opt luni de zile de studiu, însă Levi-Montalcini nu se mulțumea niciodată doar să memoreze informația. Chiar dacă încă mai învăța, deja începuseră să încolțească întrebările științifice de mai târziu. Într-un final, a venit și ziua examenului de admitere.

Rita Levi-Montalcini a primit cea mai mare notă dintre toți cei care s-au prezentat să dea examenul în ziua respectivă.

E ușor să ne dăm seama acum de ce o persoană cu un asemenea nivel de tenacitate nu ar fi lăsat câteva lucruri mărunte, ca un război mondial sau liderul propriei sale țări – un dictator care făcea ochi dulci statului nazist și era ferm de acord cu Soluția Finală –, să stea în calea cercetărilor sale științifice.

Aducându-și aminte de studiile embriologice cu ouă de găină ale lui Aristotel, Levi-Montalcini și-a continuat cercetările cu încăpățănare. Planul ei era să studieze dezvoltarea embriologică a sistemului nervos uman folosind ca model oul de găină fecundat. Ea diseca aceste ouă sub microscop și examina dezvoltarea embriologică a puiului în timp.

Am făcut și eu o muncă similară în laborator, în trecut – spre exemplu, am disecat sistemul respirator al albinelor bolnave. Acest lucru presupunea să stau multe ore aplecat peste microscop, identificând și numărând minusculii acarieni traheali care trăiesc în interiorul albinelor și care se numesc

Acarapis woodi. Când intră pe căile respiratorii ale albinelor, acești acarieni le fac viața destul de neplăcută. Imaginați-vă un pumn de păduchi mici care îți intră prin nas, își fac drum în jos pe trahee și se aciuează în plămâni – sunt sigur că înțelegeți ce vreau să spun⁷⁴. Albinele au nevoie de mult oxigen, având în vedere că sunt foarte active, și „respiră” pompând aerul din exterior prin orificiile aflate în părțile laterale ale corpului, numite spiraculi. Aerul circulă printr-un sistem de tuburi (care arată ca niște arcuri spiralate de diferite dimensiuni) până la țesuturile și la mușchii care au cea mai mare nevoie de el. Cercetarea mea presupunea desfacerea acestor tuburi traheale spiralate sub microscop; le despărțeam unele de celelalte folosind un forceps foarte mic, apoi numărăm fiecare dintre acarieni pe măsură ce cădeau afară din tuburi. Progresam într-un ritm foarte lent. Petreceam ore întregi parțial înțepenit în posturi nefirești, zi de zi. Nu numai că mă solicita din punct de vedere fizic, dar era nevoie și de foarte multă perseverență mentală și fizică. Iar proiectul meu de cercetare a durat doar câteva luni; proiectul lui Levi-Montalcini a durat o viață întreagă.

Activitatea mea s-a desfășurat într-un laborator modern, de ultimă generație, nou-nouț și în stare perfectă. Aveam și aparatură ergonomică de ultimă oră. În schimb, munca lui Levi-Montalcini s-a desfășurat într-un laborator sărăcăcios, pe care și-l făcuse de una singură în timpul războiului. Laboratorul ei privat, despre care ea spunea că e „à la Robinson Crusoe”, fusese încropit cu ajutorul unor prieteni, în micul său dormitor din apartamentul părinților.

Microfoarfeca pe care o folosea ca să taie țesutul sub microscop provenea de la un medic oftalmolog, iar penseta minusculă, de la un ceasornicar. Microbisturiile erau, aparent, mult mai greu de găsit, așa că trebuia să și le facă singură. Levi-Montalcini folosea aceste instrumente, alături de microscop, pentru a face disecții și lamele colorate ca să consemneze ceea ce vedea. Încropise și un incubator provizoriu pentru a menține temperatura

ridicată a ouălor de găină cât timp studia dezvoltarea puilor. Nu era mereu ușor să găsească ouă de găină fecundate.

La vertebrele asemănătoare cu oamenii, nervii ies din măduva spinării și inervează membrele. Acest lucru permite creierului să rămână informat cu privire la ce fac membrele noastre, prin intermediul diverselor tipuri de feedback senzorial, cum ar fi temperatura și vibrația. Iar mâinile și picioarele le mișcăm tot prin nervii care inervează mușchii, cum sunt cei din mâini și degete, pe care-i folosesc chiar acum, ca să scriu aceste cuvinte.

Dacă aceste celule nervoase nu sunt conectate corect la mușchi sau piele pe măsură ce ne dezvoltăm sau dacă sunt tăiate într-un accident produs mai târziu în viață, putem să ne pierdem senzația din corp și controlul asupra mișcărilor. Levi-Montalcini a descoperit că trebuia să existe un agent chimic, o cheie chimică secretă, care menținea nervii în viață cât timp creșteau prin membrele pe care le diseca. Azi numim acest compus proteic misterios, necunoscut până atunci, factor de creștere a nervilor (NGF)⁷⁵.

Acum știm că există și multe alte tipuri de proteine implicate în reglarea, dezvoltarea, funcționarea și supraviețuirea neuronilor. Numim, generic, toate aceste proteine

neurotrofine. Alte neurotrofine importante care au fost identificate includ Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) și neurotrofina 4/5 (NT 4/5). Se consideră că multe dintre acestea ar fi implicate în numeroase afecțiuni neurologice, cum ar fi boala Alzheimer, tulburarea de spectru autist și chiar și tulburarea cu deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD)⁷⁶. Concluziile mai multor studii recente asupra funcției neurotrofinelor la animale au arătat că acestea depind de sex. Acest aspect este relevant deoarece neurotrofinele, cum ar fi BDNF, sunt importante din punct de vedere biologic. Ele au efecte semnificative asupra tuturor aspectelor legate de funcționarea creierului, de la supraviețuirea neuronilor, care a fost descoperită de Levi-Montalcini, până la ramificarea dendritelor și la formarea sinapselor, pe care o vom examina în continuare. De asemenea, multe dintre aceste neurotrofine interacționează cu și sunt coordonate de procesele inflamatorii.

Cantitatea de neurotrofine prezentă în organismele noastre poate fi influențată de alegerile pe care le facem cu privire la stilul de viață⁷⁷.

Atunci când facem mișcare, moderat sau intensiv, crește nivelul neurotrofinelor ca BDNF, ceea ce ajută la menținerea funcționării optime a creierului. Abia acum începem să înțelegem cum funcționează multe dintre aceste neurotrofine, iar ceea ce știm până acum se datorează în mare parte muncii de pionierat a lui Levi-Montalcini.

După ce s-a încheiat războiul, ea și-a unit forțele cu biochimistul Stanley Cohen, care, până la urmă, a descifrat structura misteriosului compus numit NGF, descoperit de ea. Adesea însoțit de câinele lui, Smog – care, după Levi-Montalcini, era „cel mai dulce și mai corcit câine pe care l-am văzut vreodată”⁷⁸ –, Cohen vizita laboratorul Ritei. Au învățat unul de la celălalt – Cohen nu știa prea multe despre sistemul nervos, iar Levi-Montalcini nu era familiarizată cu biochimia – și colaborarea lor s-a dovedit a fi benefică.

După mai bine de 40 de ani, Rita Levi-Montalcini și Stanley Cohen au primit în 1986 premiul Nobel pentru medicină, pentru cercetările începute în timpul celui de-al Doilea Război Mondial⁷⁹. Această descoperire extraordinară a permis și altor oameni de știință să înțeleagă ciclul de viață al neuronilor, dar și să înceapă să perceapă unele dintre diferențele fundamentale dintre sexe.

Pornim cu toții la drum cu miliarde de neuroni și cu și mai multe legături sinaptice între ei. Așa cum Yamazaki urmărea să producă mere mai bune prin toaletare, și pentru o dezvoltare normală a creierului este necesar un proces foarte atent de „toaletare” celulară și sinaptică. De aceea, în etapa adultă a vieții rămânem cu mai puțini neuroni decât în etapa de bebeluș. Și de aceea ajungem să avem ulterior, ca adulți, mai puțini neuroni în creier decât aveam la începutul vieții.

Creierul uman e masiv și funcționarea sa are un preț metabolic ridicat⁸⁰: doar pentru a rămâne funcțional, consumă cu lăcomie aproximativ 20% dintre calorile pe care le ardem în fiecare zi. În cea mai mare parte din istoria evoluției noastre, mesele regulate nu au fost niciodată garantate, așa încât existența unui creier mare, care trebuia hrănit chiar și când mângarea era greu de găsit, putea fi problematică.

Datele obținute din numeroase studii neuroștiințifice au demonstrat că procesul de „toaletare” neuronală la oameni începe foarte devreme în timpul dezvoltării noastre – cât suntem încă în uter, mai exact⁸¹. Această tehnică biologică – o supraproducție de neuroni urmată de o „toaletare” exigentă a lor – e un proces care s-a dovedit eficient. Imaginați-vă

un sertar de bucătărie plin ochi cu tacâmuri. Nu e întotdeauna util să ai mai multe tacâmuri - e posibil să-ți fie mai greu să găsești ce ai nevoie. Obiectivul dezvoltării creierului normal este apropiat de dictonul minimalist „use it or lose it” - „folosește ce ai sau îl pierzi” și facilitează comunicarea neuronală.

Păstrarea neuronilor care nu contribuie la supraviețuire, dar care consumă energie nu e utilă. O soluție care să ajute creierul să funcționeze mai eficient este „toaletarea” sau uciderea acelor neuroni. Pot fi eliminate și conexiunile dintre neuronii care nu sunt folosiți frecvent. Aceasta este legea nescrisă a biologiei - Mama Natură lucrează organizat și eficient.

Unele dintre cele mai recente cercetări din neuroștiință sugerează că microglia, un tip specializat de celulă imunitară aflată în creier, este implicată în numeroase afecțiuni neurologice⁸². Până acum se considera că microglia are doar rol imunitar, singurul ei scop fiind combaterea invadatorilor de natură microbiană și a altor amenințări similare.

Microgliile încearcă să înlăture orice fel de element străin - fie el bacterian sau viral. Aceste celule se găsesc din abundență în interiorul creierului. Aproape 10% din miliardele de celule care compun sistemul nervos sunt microglii.

Acum știm că microgliile nu combat numai infecțiile, ci își și croiesc drum prin desişurile de neuroni, unde, cum fac și cultivatorii de mere din Japonia, taie și elimină conexiunile care nu sunt folosite frecvent.

Acest proces a fost descoperit recent și a schimbat modul în care înțelegem dezvoltarea normală a creierului uman. Teoria circula deja la granița comunității științifice de ceva vreme, dar abia în martie 2018 cercetătorii au reușit în sfârșit să capteze imagini ale celulelor microgliale aflate în plin proces de „toaletare”⁸³. Așa cum am observat și eu asistând la toaletarea pomilor făcută de cultivatorii de mere din Japonia, oamenii de știință au observat în mod nemijlocit faptul că microgliile generează schimbări structurale și rearanjări ale sinapselor.

În zilele noastre se consideră că microgliile joacă un rol în tulburarea neurologică autoimună numită scleroză multiplă (SM)⁸⁴. Microgliile sunt mai active atunci când există o inflamație, așa cum se întâmplă în cazul sclerozei multiple. La fel ca majoritatea afecțiunilor autoimune, SM afectează mai mult femeii decât bărbați. Acesta e unul dintre dezavantajele unui sistem imunitar mai eficient, așa cum vom discuta mai târziu. Microgliile derivă din sistemul imunitar și am stabilit deja că celulele imunitare se comportă diferit la femei față de bărbați. Ceea ce nu știm în momentul de față este cum anume se pot comporta diferit microgliile în interiorul creierului feminin și masculin.

După ce ne-au stârnit interesul din punct de vedere patologic, microgliile cu comportament necorespunzător sunt studiate în raport cu diverse afecțiuni, de la traumatisme cranio-cerebrale (TCC) la dezvoltarea bolii Alzheimer și chiar și la tulburările de spectru autist⁸⁵.

Un studiu post-mortem relativ amplu realizat recent a inclus o analiză asupra creierului unor persoane cu TSA, în urma acestuia fiind identificate semne de inflamație cronică, probabil generată de microglii⁸⁶. Și mai interesant a fost faptul că anumite zone ale creierului, pe care oamenii de știință le considerau deja relevante în tulburarea de spectru autist, cum ar fi cortexul prefrontal dorsolateral, erau afectate în mod special de răspunsuri microgliale necorespunzătoare. Acesta e un aspect important, din moment

ce cortexul prefrontal dorsolateral e implicat în funcția executivă (luarea deciziilor la nivel înalt), care nu operează mereu la fel la persoanele cu TSA.

Ceea ce nu știm sigur este ce anume determină microgliile să acționeze dezordonat și ce rol specific joacă acestea în dezvoltarea tulburării de spectru autist. Cu alte cuvinte, celulele microgliale care „toaletează” acționează din proprie inițiativă sau primesc instrucțiuni de la un alt proces biologic? Un alt aspect care nu reiese încă limpede din toate cercetările recente este ce anume fac microgliile atunci când procesele biologice ale vieții decurg normal. Doar „toaletează” și mențin sinapse sau oferă, de asemenea, susținere grijulie la nivel microscopic, așa cum am văzut, la nivel macroscopic, în livada de meri a lui Yamazaki? Sunt încă multe lucruri care așteaptă să fie descoperite. Ceea ce știm cu siguranță e faptul că, dacă te naști bărbat din punct de vedere genetic și ai un singur cromozom X, riscul de a fi diagnosticat cu TSA crește în mod semnificativ.

Genetica din zilele noastre seamănă puțin cu nepotul meu care e încă în primii ani de viață. Acum, că a asimilat cu succes câteva cuvinte, se află în procesul de a le combina pentru a face propoziții scurte, dar semnificative despre lumea din jurul lui. Așa cum nepotul meu înțelege limba engleză, și geneticienii înțeleg termenii și „comenzile” genetice de bază, dar abia acum încep să deslușească indiciile subtile ale cunoașterii genetice – ca să nu mai vorbim de modul în care ar putea fi tradusă în practica clinică.

Din acest motiv, genetica se află în momentul potrivit pentru interpretări. Așa cum în timpul goanei după aur au apărut dintr-odată orașe întregi, acum au apărut parcă peste noapte industrii întregi care să ne ajute să înțelegem genele. În domeniul înfloritor al testelor genetice comerciale s-au făcut până acum multe promisiuni, dar cu puține rezultate. Milioane de oameni din întreaga lume au ales deja să trimită prin poștă mostre de ADN, în speranța că vor afla totul despre strămoșii lor. Ceea ce majoritatea dintre noi nu realizăm este că aceste rezultate depind mai mult de algoritmul folosit de compania aleasă pentru analiză decât de zestrea noastră genetică reală. Unele companii merg chiar mai departe, personalizând programe de antrenament fizic sau promițând ajutor pentru găsirea partenerului perfect – toate în baza genelor tale. Cititul în bobi genetici e o afacere bănoasă.

Dar ADN-ul nostru continuă să facă ceea ce face de milioane de ani. Genele nu ne dictează în totalitate viețile, dar reacționează constant la lumea din jurul lor și la ceea ce se întâmplă. Imaginați-vă două pianе Steinway identice, aflate pe o scenă, ambele cu aceeași partitură – Sonata Lunii a lui Beethoven. De fiecare dintre pianе se apropie câte un interpret și încep amândoi să cânte. Notele și instrucțiunile despre cum anume trebuie cântată piesa dictează ce auzim atunci când ascultăm o piesă muzicală. Deși ambii pianiști interpretează aceeași sonată, felul în care o cântă poate suna foarte diferit.

Departate de a fi o schemă cu instrucțiuni clare, genomul uman este scris într-un mod pe care încă încercăm să îl înțelegem pe deplin. Știm că înjur de 3 miliarde de nucleotide – notate ca adenină (A), citozină (C), guanină (G) și timină (T) – sunt înșirate laolaltă ca perlele pe un colier ADN care codifică gene esențiale pentru viață și gene comune. În genomul uman pot fi găsite toate informațiile – inclusiv dacă o persoană are sau nu nevoie să folosească zilnic deodorantul (aspect care este codat în gena ABCC11) sau dacă gustul coriandrului i se pare de-a dreptul delicios sau cu iz de săpun (aspect care este codat în gena numită OR6A2).

Folosim în permanență un repertoriu de gene din cadrul genomului nostru pentru a răspunde necesităților rezultate din diverse situații. Iar celulele din organismul nostru folosesc anumite gene mai mult decât pe altele, în funcție de ce anume este necesar într-un

moment sau altul. Faptul că am putut răspunde așa cum a fost nevoie din punct de vedere genetic la schimbările și provocările constante ale vieții ne-a permis să supraviețuim atât de mult ca specie. Faptul că au doi cromozomi X în loc de unul le permite femeilor să aibă acces la mai multe instrucțiuni genetice în baza cărora să poată reacționa în moduri mai creative la situațiile de viață întâmpinate.

După ce l-am întâlnit pe Paul, m-am gândit mult la alegerile pe care le facem în viață și la modul în care genele noastre răspund la rândul lor la schimbări. Pentru mine, povestea lui a fost exemplul perfect pentru modul în care cromozomii sexuali pe care îi moștenim pot să determine parametrii opțiunilor de care dispunem.

În anii '60, se puneau foarte mult accent pe faptul că cromozomul Y ar fi motivul pentru care bărbații au comportamente necorespunzătoare⁸⁷. Gândirea din spatele majorității studiilor științifice care asociau violența cu prezența cromozomului Y nu era total eronată. Nivelurile crescute de androgeni, cum ar fi testosteronul (pe care bărbații îl posedă datorită prezenței cromozomului Y), joacă în mod cert un rol, dar dezavantajul pe care îl au bărbații s-ar putea să nu fie doar simpla povară asociată cu moștenirea unui cromozom Y. În afară de faptul că au niveluri crescute de androgeni, bărbații pur și simplu nu au la dispoziție aceleași opțiuni genetice pe care le au femeile.

Înțelesesem că Paul avea foarte mult succes pe plan profesional. Când ne-am cunoscut, avea cam 55 de ani și câștigase deja o mică avere, investind cu mare abilitate banii clienților săi. Își trecuse chiar clienții prin ultimele crize financiare globale, din care aceștia scăpaseră relativ nevătămați. Firma de investiții pe care o înființase împreună cu doi dintre cei mai apropiați prieteni, la doar câțiva ani după terminarea studiilor de business, se vedea acum nevoită să respingă clienții noi deoarece avea prea mult de lucru. Cu o căsnicie fericită și două fete adolescente, Paul își dedica o parte din timpul liber câtorva organizații filantropice care aveau nevoie de îndrumare financiară.

Zburam înapoi către New York după o călătorie lungă în străinătate, pentru cercetare. Aveam întotdeauna un sentiment plăcut când mă întorceam acasă după o absență de câteva săptămâni. Când avionul a aterizat pe aeroportul JFK, mi-am pornit telefonul și am văzut că aveam deja două mesaje urgente primite de la biroul lui Paul, în care asistenta lui mă întreba dacă eram disponibil pentru a lua micul dejun cu el a doua zi dimineață devreme. Paul dorea să discute cu mine în legătură cu niște teste genetice confidențiale pe care tocmai le făcuse.

Nu am reușit să mă văd cu el imediat, dar am stabilit o întâlnire cât de repede s-a putut. Câteva zile mai târziu, la micul dejun, Paul mi-a înmănat un dosar gros. Cât răsfoiam prin vrafle de pagini, a devenit clar de ce voia să stea de vorbă cu mine.

Aveam în mână rezultatele unor teste genetice anonime pe care le făcuse contra cost la un laborator de cercetare genetică. Secțiunea subliniată cu galben era, cel mai probabil, motivul pentru care Paul îmi cerea opinia.

În timp ce citeam documentele, am ridicat privirea și am observat că părea gânditor.
— Deci ce crezi, doctore? m-a întrebat el.

Nu pierdea timpul. Rezultatele lui indicau faptul că moștenise o versiune rară a unei gene numite MAOA. Motivul pentru care voia să știe ce părere am era modificarea genetică moștenită în gena MAOA, care fusese marcată drept Variantă cu semnificație necunoscută sau VSN pe scurt. Acesta e argoul genetic pentru rezultatele care pot însemna ceva sau care pot să nu însemne absolut nimic.

Variantele cu semnificație necunoscută sunt un exemplu concludent pentru cât de departe suntem de înțelegerea tuturor implicațiilor care rezultă din pachetul de gene pe care le moștenim. Pentru Paul, această VSN provenea dintr-o modificare a genei MAOA pe care n-o mai văzuse nimeni până atunci și, din acest motiv, niciunul dintre angajații companiei care interpreta rezultatele nu era sigur despre ce e vorba.

Ceea ce știm despre gena MAOA este că ea codează o enzimă numită monoaminoxidază A⁸⁸. Această enzimă consumă și reciclează neurotransmițători cum sunt serotonina și, într-o măsură mai mică, noradrenalina și dopamina. Așa cum se întâmplă cu majoritatea componentelor genomului uman, atunci când gena MAOA funcționează corect, nu se poate observa mare lucru. Când însă nu funcționează corect, situația poate să scape de sub control rapid și fără avertisment.

Exact asta a descoperit și a publicat geneticianul olandez dr. Han G. Brunner în 1993⁸⁹. Brunner era foarte interesat de o familie cu mai mulți membri de sex masculin care comiseseră acte extrem de violente și afișau semne de violență impulsivă. Nimeni nu putea să explice exact de ce se comportau atât de violent. Păreau, de asemenea, să sufere de o anumită deficiență cognitivă și dizabilitate intelectuală.

Ceea ce a descoperit Brunner a fost că toți acești bărbați prezentau aceeași mutație în gena MAOA. Această mutație specifică însemna modificarea unei singure nucleotide (sau „litere”) din codul genomului uman, care conține 3 miliarde de astfel de „litere”. Era o diferență destul de mare încât să determine o deficiență totală a produsilor genei MAOA, generând așadar toate diferențele de comportament observate de Brunner. După publicarea articolului său, cercetătorii au creat artificial șoareci lipsiți de gena MAOA și au descoperit că aceștia deveneau mai agresivi⁹⁰. La fel ca și pacienții descriși inițial de Brunner, acest studiu asupra șoarecilor le-a oferit oamenilor de știință mai multe dovezi pentru a confirma influența importantă a genei asupra comportamentului.

La majoritatea oamenilor, gena MAOA este funcțională. Există două versiuni comune ale ei, pe care le moștenim majoritatea dintre noi – o variantă cu activitate intensă și o variantă cu activitate redusă (numite MAOA-H și MAOA-L). Dintre cele două, versiunea cu activitate intensă e mult mai comună. Se consideră că versiunea cu activitate redusă a genei MAOA se exprimă printr-un produs care acționează lent, ceea ce înseamnă că neurotransmițători precum serotonina nu sunt reciclați atât de repede ca în cazul variantei cu activitate intensă.

Caracterizată în mod greșit în anii '90 ca fiind „gena războinicului”, MAOA-L sau versiunea cu activitate redusă a acestei gene reprezintă un subiect controversat în domeniul geneticii și al societății la scară largă⁹¹. Unii oameni de știință sunt de părere că gena poate predispute o persoană la comportamente antisociale și la infracțiuni violente. Studiile pe oameni au arătat că există o asociere între versiunea cu activitate redusă a genei – MAOA-L – și acte de agresiune frecvente și mai violente, în special în cazul persoanelor care au fost traumatizate în diverse moduri, cum ar fi abuzurile din copilărie.

Deoarece gena MAOA se regăsește pe cromozomul X, persoanele cu structură genetică masculină moștenesc o singură copie, în vreme ce femeile moștenesc două. Asta înseamnă că, spre deosebire de femei, bărbații care au moștenit versiunea MAOA-L a acestei gene ar putea reacționa mai intens decât femeile la experiențe negative, pentru că nu dispun de altă copie care să moduleze efectele genei.

Paul a început să citească despre gena MAOA și a descoperit un articol care făcea referire la pacienții lui Brunner. Nu a reușit să facă progrese prea mari atunci când a vrut să obțină mai multe informații direct de la laboratorul de cercetare unde își făcuse testele genetice, așa că rămăsese pe cont propriu. A mai citit și un articol care descria gena MAOA ca fiind „gena psihopatului”, deci e de înțeles de ce devenea din ce în ce mai îngrijorat cu privire la zestrea sa genetică⁹².

Deși comportamentul lui nu era nici pe departe la fel de violent ca al pacienților descriși de Brunner, Paul mi-a mărturisit că avea dintotdeauna dificultăți cu ceea ce numea „furia sa explozivă”.

Reușise cumva, în trecut, să găsească modalități de a gestiona „latura Hulk” a personalității sale.

— Soția mea a fost cel mai mare susținător al meu în privința asta. Când mă gândesc acum, mi-e teamă să-mi imaginez ce aș fi putut să fac dacă nu ar fi fost ea în anumite situații care ar fi putut să scape de sub control cu ușurință, mi-a spus el.

I se întâmplase să aibă ieșiri necontrolate, mai ales după ce se simțise cumva desconsiderat. Aceste ieșiri deveniseră tot mai serioase cu timpul. Problemele de stăpânire a furiei se agravaseră de curând, după ce partenerii săi spusese că ar vrea să extindă firma. Paul se întreba dacă nu cumva dificultățile de control aveau de-a face cu zestrea sa genetică. Voia să știe dacă eu credeam că era posibil să fi moștenit sindromul lui Brunner. M-am gândit puțin, apoi i-am răspuns:

— Nu cred... Ai avut realizări semnificative atât pe plan profesional, cât și în plan academic, iar cei care sunt afectați de sindromul lui Brunner prezintă adesea un fel de deficiență cognitivă și au episoade de comportament violent.

— Rezultatele mele arată că am moștenit o problemă cu gena MAOA? Ca și cum nu ar funcționa în mod corespunzător? m-a întrebat el.

Am ascultat motivele pentru care Paul era așa de îngrijorat și i-am recomandat să-și treacă rezultatele genetice prin câțiva algoritmi predictivi. Nu găsisem astfel de informații în rezultatele pe care le primise și mă gândeam că algoritmi respectivi pot ajuta. I-am sugerat, de asemenea, să verifice dacă a apărut recent ceva legat de tipul acesta de rezultat în publicațiile științifice. Dacă s-ar fi publicat ceva în perioada de după ce-și făcuse testele, concluziile l-ar fi putut ajuta să înțeleagă mai bine semnificația rezultatului. Mai erau și alte câteva teste de laborator pe care am considerat că le-ar putea face.

I-am explicat că testele suplimentare presupuneau ca doctorul său să ceară analize biochimice pentru a măsura serotonina din sânge și producția de descompunere ai unor neurotransmițători care ar fi putut servi ca indicatori pentru funcționarea genei MAOA. I-am recomandat și o lucrare științifică⁹³, în care sunt citate persoane cu gena MAOA-L care constatarea o atenuare a simptomelor după ce li se prescrieseră un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), de tipul fluoxetinei (Prozac). Când gena MAOA nu funcționează corespunzător, rezultă o concentrație mai mare a neurotransmițătorilor în sinapsele dintre neuroni. De aici s-ar putea deduce logic că ultimul lucru pe care ar trebui să-l facem ar fi să le dăm oamenilor

aflați în situația lui Paul un medicament ISRS, care mărește și mai mult cantitatea de serotonină disponibilă. În mod paradoxal, există informații potrivit cărora tratamentul cu ISRS atenuează simptomele.

— Trebuie să fiu sincer cu tine, Paul..., i-am spus. Adevărul este că s-ar putea să nu aflu niciodată cu exactitate cum se comportă gena ta MAOA.

— Și cum rămâne cu ficele mele? Ar trebui să-mi fac griji pentru ele? m-a întrebat el.

— Probabil că nu. Din moment ce gena MAOA se află pe cromozomul X, iar ele n-au o singură copie, cel mai probabil vor fi protejate, chiar dacă gena pe care au moștenit-o de la tine nu funcționează. Asta-i motivul pentru care, în familia descrisă inițial de Brunner, doar bărbații erau agresivi, deși și unele dintre femei moșteniseră aceeași variantă a genei MAOA cu mutație.

— Cum e și cu discromatopsia? Eu am, dar fetele mele, nu.

— Exact..., i-am răspuns. Fetele tale sunt protejate pentru că au o copie suplimentară a cromozomului X, iar celulele din creierul lor se pot baza pe cromozomul X cu o copie funcțională a genei MAOA. Paul, ca bărbat, pur și simplu nu ai aceste opțiuni.

Mi-am dat seama clar că ar fi sperat să obțină un răspuns mai sigur. Am încercat să îi explic care ar fi cel mai bun mod de a proceda, în caz că dorea să investigheze subiectul mai departe. Câteva luni mai târziu, am primit un telefon de la asistenta lui Paul, care îi ceruse să mă anunțe că se simțea mult mai bine. N-aveam cum să-mi dau seama dacă medicamentul ISRS pe care îl prescrieseră medicul său îl ajuta din cauza versiunii nefuncționale a genei MAOA pe care o moștenise. Oricum, m-am bucurat să primesc vești bune de la el.

Când vine vorba de imensa complexitate a comportamentului uman, încă nu știm exact cum anume se combină genele și cum conlucrează cu mediul pentru a-și calibra efectele. Ne descurcăm mult mai bine când e vorba să înțelegem sau să anticipăm ce se întâmplă în momentul în care lucrurile nu merg bine, așa cum a fost și cazul cercetării lui Brunner despre comportamentul violent și impulsiv al bărbaților din familia pe care o studia. În timpul Războiului din Vietnam, călugărul budist Viet Tong a trecut prin traume considerabile. Întâmplător, avea și versiunea cu activitate redusă a genei MAOA. El a spus ceva ce, după părerea mea, rezumă în întregime domeniul geneticii comportamentale: „Toată lumea se naște cu trăsături bune și cu trăsături rele; asta e ceea ce ne face oameni. Dar în viață nu e totul bătut în cuie, viitorul nostru se află într-o continuă schimbare, iar ceea ce facem acum ne va afecta mâine viitorul”⁹⁴.

Bărbații vor fi adesea nevoiți să depună eforturi mai mari ca să se descurce cu zestrea genetică moștenită. Acest lucru e cu atât mai adevărat pentru sutele de gene care se află pe cromozomul X, având în vedere că multe dintre ele sunt implicate în formarea și funcționarea creierului. Exact asta a văzut și Brunner în prima familie pe care a descris-o. Cazul lui Paul mi-a adus aminte cum femeile, spre deosebire de bărbați, dispun deja de abilitatea de a-și modula comportamentul într-un mod care le-a fost oferit de la bun început de genetică. Toate persoanele cu structură genetică masculină dispun de un creier care folosește exact același cromozom X, acesta fiind motivul pentru care atât de mulți bărbați au dizabilități intelectuale X-linkate. Pe de altă parte, persoanele cu structură genetică feminină au un creier care folosește informația genetică oferită de doi cromozomi X. Asta înseamnă că, dacă un bărbat moștenește în cromozomul său X o versiune a unei gene care îi afectează comportamentul – cum ar fi cea care cauzează sindromul lui Brunner –, aceasta îl va afecta. Femeile nu suferă aproape niciodată de sindromul lui Brunner. Capacitatea de a folosi doi cromozomi X în creier atenuează orice efect negativ al unei mutații pe oricare dintre cromozomii X.

Femeile dispun de opțiuni genetice. Cred că acesta este mecanismul de bază care explică de ce bărbații formează marea majoritate a persoanelor afectate de tulburări din spectrul autist, dizabilități intelectuale și nenumărate alte tipuri de întârzieri de dezvoltare. Femeile pot gestiona mai bine consecințele unei mutații în interiorul unei gene cum este MAOA pentru că au permanent doi cromozomi X diferiți activi în creier.

Absența posibilității de a face alegeri genetice și a cooperării celulare este cea care creează condițiile necesare ca bărbații cu structură genetică XY să sufere de atât de multe tipuri de dezavantaje neurologice de genul celor pe care le-am descris în acest capitol. Femeile pur și simplu nu suferă de aceste afecțiuni în aceeași măsură ca bărbații datorită zestrei lor genetice robuste, care le oferă posibilitatea de a face alegeri genetice superioare

.***** Aceste dizabilități pot afecta, rareori, și femeile, când moștenesc doi cromozomi X care au o mutație în aceeași genă. (N.a.)

***** Pseudogenă este termenul folosit pentru a desemna o secvență de ADN din interiorul genomului care seamănă cu o genă funcțională a organismelor înrudite, dar care și-a pierdut utilitatea. (N.a.)

)Vitalitate: De ce femeile trăiesc mai mult decât bărbații

La complexul rezidențial pentru bătrâni Terraces of Baycrest, situat în partea de nord a orașului canadian Toronto, trăiește o comunitate energică de adulți în vârstă, activi și dinamici. Mediul de aici cu siguranță nu îți dă nici cea mai mică impresie că viața ar fi scurtă. La Baycrest, totul se află într-o permanentă stare de mișcare sănătoasă, orarul recreațional fiind plin de activități antrenante și provocatoare. Rezidenții spun că aceste activități nu sunt doar utile, dar îi și încurajează să-și cultive abilități într-o etapă a vieții în care poate că nici nu își imaginau că ar fi fost posibil.

Niciunul dintre strămoșii noștri nu ar fi putut să-și prevadă un viitor care să presupună o asemenea sănătate și longevitate relative. Însă la Baycrest, la fel ca în nenumărate alte centre din lumea largă care oferă îngrijire persoanelor în vârstă, numerele ne spun o poveste foarte diferită.

Speranța de viață a oamenilor s-a aflat într-o creștere semnificativă de-a lungul timpului⁹⁵.

Japonia, spre exemplu, are în prezent una dintre populațiile cu cei mai longevivi indivizi: speranța de viață actuală este de 84,2 ani. Chiar și în Afghanistan, o țară cu una dintre cele mai scăzute speranțe de viață, valoarea medie gravitează în jurul a 62,7 ani⁹⁶. Această

vârstă tot e considerabil mai înaintată decât cea la care ar fi putut spera să ajungă un londonez din secolul al XVII-lea⁹⁷, când speranța de viață putea ajunge doar până la 35 de ani*****.

Cu toate progresele și îmbunătățirile aduse până în clipa de față în domeniul îngrijirii bătrânilor, tot există un aspect semnificativ pe care îl puteți observa atunci când intrați la Terraces of Baycrest. Poate că ați ghicit. Nu prea sunt bărbați. în cea mai mare parte a trecutului nostru colectiv, s-a crezut că moartea tratează ambele sexe în mod egal. Am fost prea distrași de suferința zilnică ce ne înconjură pentru a observa că, de fapt, moartea făcea discriminare între sexe. Foametea, epidemiile, violența și schimbările climatice violente au venit și au marcat întreaga istorie a omenirii, dar femeile le-au supraviețuit mereu bărbaților. Foarte rar trece câte un secol fără să cadă asupra umanității o mare calamitate – fie ea de ordin climatic, microbial sau ambele –, iar femeile ajung de fiecare dată să trăiască mai mult decât bărbații. Se întâmplă la începutul vieții, la sfârșitul vieții și, de asemenea, de-a lungul vieții.

Într-o carte publicată în 1662, intitulată *Natural and Political Observations Made upon the Bills of Mortality*, englezul John Graunt ne oferea primele dovezi statistice ale faptului că femeile trăiesc mai mult decât bărbații⁹⁸. Graunt era pasionat de statistică și demografie, iar rezultatele lui se bazează pe studierea registrelor municipale care consemnau decesele din parohiile Londrei.

În secolul al XVII-lea, în Londra lui Graunt întâlneai moartea la tot pasul, în timpul Marii Ciume din Londra (1665-1666), se consideră că aproximativ un sfert din populația orașului a fost doborâtă de molimă⁹⁹. Nimeni nu știa exact de ce unii ani erau mai nefericiți decât alții. Pentru a ajuta la prezicerea și înregistrarea deceselor timpurii, au fost desemnate câteva femei în vârstă curajoase cărora li se spunea „căutătoare” și care, ca un fel de organizație caritabilă la nivel parohial, îi examinau pe cei decedați de curând și încercau să determine cauza morții.¹⁰⁰

Era o activitate foarte importantă la momentul respectiv, deoarece astfel puteau fi alertate autoritățile cu privire la epidemiile iminente și alte calamități. Dascălii parohiali vindeau această informație londonezilor secolului al XVII-lea, iar aceștia erau foarte dispuși să plătească pentru privilegiul de a ști dacă și când ar putea să lovească moartea. Informațiile erau adunate în publicații cunoscute sub numele de *Bills of Mortality*, care puteau fi cumpărate separat sau la preț redus, pe baza unui abonament săptămânal. Publicațiile conțineau evidența săptămânală a înmormântărilor și botezurilor, compilată din registrele parohiale¹⁰¹.

Unii tipografi publicau chiar și numărul morților înregistrați la Londra în epidemiile de ciumă din anii anteriori, ca să dovedească limpede că mortalitatea urma un tipar sezonier, cel mai mare număr de decese înregistrându-se vara. Aceste date îi permiteau cititorului avid al buletinelor săptămânale să compare numerele la zi cu tendințele înregistrate în trecut. La vremea aceea, moartea asigura o afacere profitabilă la Londra. Așa cum azi ne bazăm pe rapoarte financiare trimestriale pentru a lua decizii legate de portofoliile noastre, la vremea aceea lumea știa că, atunci când se întoarce Doamna cu coasa, era o investiție profitabilă, care-ți permitea să pleci din oraș la timp pentru a evita ghearele inexorabile ale morții.

Graunt se baza și el pe informațiile din Bills of Mortality și a descoperit ulterior că exista o discrepanță considerabilă între bărbați și femei în ceea ce privește speranța de viață. La vremea când a început el să studieze registrele deceselor, nimeni nu avea vreo bănuială că ar putea exista o diferență de longevitate între cele două sexe. De ce ar fi existat o asemenea diferență dacă speranța de viață pentru ambele sexe era de circa 35 de ani, iar bărbații erau favorizați în mod constant, în detrimentul femeilor, în absolut orice domeniu al vieții? În ultimă instanță, se considera că bărbații erau sexul cel mai puternic și mai sănătos dintre cele două.

Tot în secolul al XVII-lea, asemenea lui Graunt, și englezul Edmond Halley (care a prezis cu succes întoarcerea unei comete ce astăzi îi poartă numele) și-a concentrat cercetările asupra longevității și și-a publicat descoperirile proprii în Philosophical Transactions of the Royal Society în 1693¹⁰². Tabelul lui se baza pe statisticile demografice din orașul Breslau – astăzi orașul polonez Wrocław – între anii 1687 și 1691. Spre deosebire de Graunt, Halley a adunat date referitoare la șansele de supraviețuire ale femeilor și ale bărbaților și a descoperit că, la nivel general, acestea scad odată cu înaintarea în vârstă.

Lucrarea lui Halley a avut o contribuție semnificativă la statistica demografică, deoarece le-a arătat celor care vindeau asigurări de viață că trebuie să ia în considerare și vârsta cumpărătorului¹⁰³. Rezultatele sale au fost ignorate zeci de ani, dar, cu timpul, a fost acceptată ideea că, atunci când e vorba de bani, practicile discriminatorii împotriva bătrânilor sunt profitabile. Oricine vindea asigurări de viață și-a dat seama în cele din urmă că riscă falimentul dacă vinde polițe prea multor persoane care nu mai aveau mult de trăit. Importanța descoperirilor lui Graunt cu privire la longevitatea superioară a femeilor¹⁰⁴ a fost recunoscută în cele din urmă și utilizată de cei care își câștigau existența prin vânzarea polițelor de asigurare.***** Nu doar vârsta unei persoane conta, ci și sexul.

Femeile se clasează întotdeauna pe primul loc în privința longevității, oriunde în lume¹⁰⁵. În Japonia, femeile au o speranță de viață medie de 87,1 ani, în vreme ce pentru bărbați speranța medie de viață este de 81,1 ani. În Afghanistan, bărbații trăiesc în medie 61 de ani, față de femei, care trăiesc în medie 64,5 ani. Dacă ne uităm la cei mai longevivi dintre oameni, supercentenarii – un grup de oameni care au atins vârsta de 110 ani –, 95% dintre ei sunt femei. În ceea ce privește supraviețuirea, avantajul femeilor este clar.

În decursul istoriei umane, au existat multe exemple ale acestui avantaj pe care-l au femeile. Povestea lui Marguerite de La Rocque este doar una dintre ele¹⁰⁶. Marguerite avea 26 de ani când a pornit în călătoria vieții ei. În aprilie 1542, ea a plecat cu o corabie din Franța către teritoriul care formează azi Canada, alături de ruda sa Jean-François de La Rocque de Roberval, care era căpitanul expediției. Având în vedere ușurința cu care putem călători la nivel global în zilele noastre, poate fi dificil să ne imaginăm entuziasmul și trepidația copleșitoare pe care le simțea Marguerite atunci când a lăsat în urmă vechea sa viață din Franța pentru a o lua de la capăt într-o lume complet nouă.

Inițial, voiajul a fost lipsit de incidente – ceea ce era mare lucru având în vedere pericolele presupuse de o călătorie atât de dificilă. Lucrurile s-au complicat însă când Marguerite a intrat într-o legătură romantică cu un alt pasager. Drept pedeapsă, Roberval a abandonat-o pe o insulă pustie, în largul coastelor Canadei de astăzi. Când a părăsit corabia franceză, Marguerite a fost însoțită de iubitul ei și de o servitoare loială, pe nume Damienne, care refuzaseră s-o lase să moară singură. Roberval a ordonat să li se dea o pușcă și ceva

provizii. În acest fel, spera probabil să scape de vinovăția că i-a condamnat practic la moarte pe cei trei.

Speculațiile privind motivele lui Roberval pentru acest comportament atât de crud față de ruda și protejata sa au variat de la dorința lui de a-și respecta strict credințele tainice de hughenot calvinist până la lăcomia financiară. Probabil că acesta din urmă este motivul real, deoarece, imediat ce s-a întors în Franța, Roberval a insistat că Marguerite era moartă și a revendicat apoi toate proprietățile și averea moștenite de ea.

Cei trei naufragiați rămăseseră singuri pe o bucățică de pământ stâncoasă și nelocuită, situată la intrarea în golful St. Lawrence. Insula Demonilor (probabil Belle Isle de azi) era un nume potrivit pentru noua lor casă, fiindcă era aproape imposibil să găsească mâncare sau adăpost. Proviziile pe care le aveau s-au consumat foarte repede, iar Marguerite, iubitul său și servitoarea au început să sufere de foame. Nu numai atât, dar curând urmau să mai aibă o gură de hrănit, căci Marguerite a descoperit că era însărcinată.

Iubitul lui Marguerite și apoi și servitoarea au murit. Izolată pe insulă, Marguerite era singură pentru prima dată în viața ei. A reușit cumva să nască de una singură și, în mod miraculos, atât mama, cât și copilul au supraviețuit, dar nu pentru mult timp. Curând n-a mai avut lapte, iar băiețelul, care avea doar o lună, a murit. Acesta însă nu a fost finalul pentru Marguerite.

Trei ani interminabili mai târziu, Marguerite a fost salvată de niște pescari basci care au trecut prin apropierea insulei. Ni se spune că, atunci când a fost găsită, Marguerite era îmbrăcată cu blana unui urs pe care îl împușcase și-l omorâse. Pescarii nu puteau înțelege cum de a reușit să supraviețuiască atât de multă vreme singură, într-un loc atât de vitreg. La scurt timp, soarta s-a răzbunat pe Roberval: a fost înfruntat de o mulțime de francezi furioși când părea să întâlnească secretă a hughenotilor calviniști.

Roberval a fost atacat, bătut și omorât. Marguerite, pe de altă parte, s-a întors în Franța și a înființat o școală de fete.

Povestea grupului Donner este un alt exemplu la fel de grăitor pentru avantajul pe care îl au femeile în privința supraviețuirii¹⁰⁷. Deși multă lume știe în mare povestea, ea devine și mai interesantă atunci când analizăm detaliile. Unii dintre membrii grupului Donner arătau deja semne vizibile de agitație chiar înainte de plecare – urmau să încerce o călătorie din Illinois până în California, în căruțe cu coviltir, aproape de începutul iernii. Grijile lor s-au dovedit a fi premonitorii când un viscol izbucnit pe neașteptate la 1 octombrie 1846 i-a blocat pe toți cei 87 de membri ai grupului într-o zonă sălbatică din Sierra Nevada.

Este de remarcat faptul că au murit aproape de două ori mai mulți bărbați decât femeile: înjur de 57% dintre bărbați față de 28% dintre femei. Nu numai atât, dar bărbații au murit mult mai repede decât femeile. Având în vedere circumstanțele, este incredibil cum de unii dintre membrii grupului Donner au reușit totuși să supraviețuiască. Se știe că, rămași fără mâncare și nevoiți să facă față unor condiții climatice severe, unii dintre ei au recurs chiar și la canibalism.

Supraviețuirea lui Marguerite pe o insulă pustie și femeile din grupul Donner care au rămas în viață par să fie, alături de informațiile demografice ale lui Graunt, cazuri extreme istorice. Deci hai să nu ne concentrăm atenția asupra supraviețuirii câte unui individ izolat și asupra unor exemple demografice vechi și să ne uităm la modele mai recente de supraviețuire în interiorul unei populații și în rândurile unor populații diferite.

În perioada în care Uniunea Sovietică ocupa și teritoriul de astăzi al Ucrainei, a fost pusă în practică, la ordinul lui Stalin, politica de colectivizare. Obiectivul declarat al politicii de

eliminarea a exploatărilor țărănești individuale și înlocuirea lor cu cooperative agricole era creșterea producției de alimente, de unde ar fi rezultat o creștere a disponibilității produselor agricole pentru muncitorii din mediul urban. Ceea ce a urmat a fost una dintre cele mai mari catastrofe demografice provocate de om în istoria recentă a omenirii. În loc de creșterea producției de alimente, s-a declanșat o foamete cumplită. Unele părți din Ucraina de astăzi au fost afectate în mod special – se estimează că în perioada 1932- 1933 au murit între 6 și 8 milioane de persoane. Printre milioanele de oameni care au avut de suferit în urma dezastrului colectivizării sovietice, femeile tot trăiau mai mult decât bărbații. Speranța de viață pentru ucrainenii înainte de această catastrofa se situa în jurul a 45,9 ani pentru femei și 41,6 ani pentru bărbați¹⁰⁸. După ce a început foametea, speranța de viață a scăzut dramatic la 10,9 ani pentru femei și 7,3 ani pentru bărbați. Observați ceva aici? Mai gândiți-vă o dată la majoritatea copleșitoare de femei în vârstă pe care le puteți vedea oriunde în lume și veți observa că avantajul în ceea ce privește supraviețuirea e incontestabil. Înainte se credea că singurul motiv pentru decesul timpuriu al bărbaților era de ordin comportamental. Acum știm că acest avantaj în supraviețuire începe cu puțin timp înainte de naștere. Avantajul în supraviețuire pe care îl au femeile rămâne valabil indiferent de nivelul de educație, factori economici și consum de alcool, droguri și tutun. Bărbații cu structură genetică XY pot avea mai multă masă musculară, pot fi mai înalți și mai masivi, pot avea mai multă forță fizică în comparație cu femeile, însă când vine vorba de supraviețuire în fața unor dificultăți fizice, femeile trăiesc aproape întotdeauna mai mult decât bărbații¹⁰⁹. Da, sigur că tot există diferențe de comportament între sexele genetice, cum ar fi comportamentele de asumare a riscului. Dar asta nu e toată povestea. Date din secolul al XIX-lea și de la începutul secolului XX despre mormonii din Utah, care se fereau atât de tutun, cât și de alcool, au revelat faptul că femeile afiliate acestei biserici tot trăiau mai mult decât bărbații¹¹⁰. Situația rămânea neschimbată deși, la vremea aceea, rata nașterilor era chiar mai mare decât în rândurile populației generale, ceea ce însemna un risc mai mare de deces la fiecare nouă naștere. Bărbații sunt mai prezenți decât femeile și în cele mai periculoase ocupații. Potrivit datelor furnizate de Biroul pentru Muncă și Statistică al Statelor Unite ale Americii, între anii 2011 și 2015, victimele au fost bărbați în 92,5% din decesele înregistrate la locul de muncă¹¹¹. Avantajul femeilor în privința supraviețuirii a fost confirmat și de un studiu realizat în Germania pe un eșantion de 11 000 de călugărițe și călugări catolici care trăiau izolați (reprezentând un număr deosebit de mare).¹¹² Folosind date referitoare la mortalitatea înregistrată între anii 1890 și 1995 și comparând situația călugărițelor și călugărilor din ordinele religioase din Bavaria cu populația generală a Germaniei, cercetătorii tot au descoperit o discrepanță în longevitate în favoarea femeilor. Situația rămânea la fel, deși călugării trăiau într-o comunitate relativ închisă și, astfel, nu erau expuși la același gen de factori de risc profesionali sau de stil de viață ca bărbatul german obișnuit. Evident, mecanismele care creează această falie între cele două sexe cromozomiale în ceea ce privește supraviețuirea, dezvoltarea și îmbătrânirea nu se rezumă numai la comportament. Povestea vieții umane pe această planetă poate fi rezumată într-un singur cuvânt: brutală. Gândiți-vă că treceți prin șirul de evenimente care formează viața fie la bordul unui

automobil „muscle car”^{*****}, fi_e al unei mașini hibrid. Prima te poate duce la destinație mult mai repede pe termen scurt, dar, în ciuda tuturor cailor-putere, pe termen lung nu are, nici din punctul de vedere al consumului, nici al întreținerii, energia necesară pentru a trece prin cele mai solicitante provocări ale vieții. Acea vitalitate necesară apare mereu la femeile care, spre deosebire de bărbați, se pot baza pe combustibilul genetic oferit de cromozomul X inactivat.

Așa cum am menționat în primul capitol, acum doar câțiva ani, consensul în genetică era că femeile își puteau folosi numai unul dintre cromozomii X în fiecare dintre celule. La fel ca și bărbații. Se credea că al doilea cromozom X era mai mult sau mai puțin complet inactivat de către gena XIST și transformat într-un corpuscul Barr inert. Acum știm cu siguranță că nu așa stau lucrurile. Ca niște adevărați Houdini genetici care evadează din lanțurile inactivării cromozomului X, femeile valorifică puterea hibridă a celor doi cromozomi X pentru a le ajuta să supraviețuiască și să trăiască cât mai bine. Până la urmă, genele de pe așa-zisul X inactiv nu sunt chiar atât de inactive.

Departate de a fi inactiv, al doilea cromozom X al unei femei muncește neobosit pentru a o ajuta în decursul ciclului ei de viață. Genele pot scăpa de inactivarea cromozomului X pentru a-și ajuta surorile active de pe celălalt cromozom X atunci când este nevoie. Așa cum urmează să vedeți, atunci când vine vorba de supraviețuire în fața provocărilor vieții, vitalitatea genetică e ceea ce contează cel mai mult.

În prezent, descoperim că dintre cele 1 000 de gene care se află pe cromozomul X inactiv, 23% sunt de fapt încă active¹¹³. Asta înseamnă că există mult mai mulți cai-putere ținuti în rezervă în fiecare dintre celulele unei femei.

Acest material, care conține sute de gene, este folosit de toate celulele unei femei oricând este necesar. Recurgând la analogia noastră cu mașina hibrid, există momente când e mai eficient să utilizezi echivalentul unui motor electric decât un motor cu combustie care funcționează cu benzină. Când obiectivul este supraviețuirea, ceea ce contează cu adevărat în viață este să ai opțiuni genetice, așa cum au femeile. Aici, diferența dintre celulele masculine și celulele feminine este crucială. Fiecare celulă feminină poate face apel, la nevoie, la rezervele sale genetice care conțin sute de gene importante. Bărbații pot doar să viseze la o asemenea abilitate.

Studiez de peste 25 de ani efectele exprimării și utilizării diferențiate a materialului genetic – și nu doar la oameni, ci și la o varietate de alte organisme, de la albine până la cartof. Ceea ce am învățat este că abilitatea de a reacționa și de a învinge provocările unui mediu aflat în schimbare sau un atac de natură microbială depinde de capacitatea de a accesa și de a folosi resurse genetice profunde. Poate însemna diferența dintre viață și moarte și dintre existență și extincție.

Pentru a înțelege cu adevărat motivele pentru care femeile sunt mai rezistente decât bărbații, trebuie să ne cufundăm, pentru puțin timp, dar la adâncime în studierea modurilor în care, în scurta noastră istorie, schimbările meteorologice și climatice au afectat populațiile umane. Atunci când circumstanțele au fost cele mai nefavorabile, a fost nevoie de o vitalitate mai mare pentru a supraviețui dificultăților pe care strămoșii noștri le-au înfruntat zi de zi timp de mii de ani.

În decursul istoriei umane, singurele constante în toate culturile și toate generațiile au fost nașterea, moartea și foametea. Oamenii sunt cu totul dependenți de alte organisme pentru hrana lor, ceea ce înseamnă că suntem vulnerabili și într-o luptă permanentă pentru a mânca și a supraviețui. Nici chiar în ziua de astăzi nu există vreun oraș de pe Pământ unde

să nu fie cineva care să aibă mare nevoie de o masă caldă. Se estimează că unul din zece oameni în viață suferă de foame, iar cei mai mulți dintre ei trăiesc în țările în curs de dezvoltare.

Indiferent unde sau când, omenirea se găsește adesea în situația de a suferi de pe urma câte unui tip de calamitate calorică. Din punct de vedere istoric, aceste situații au fost generate în cele mai multe cazuri de schimbări meteorologice locale și fluctuații climatice pe termen lung. De nevoie, am evoluat cât am putut de bine pentru a atenua efectele celor mai grave epoci de foamete și pentru a le supraviețui.

Strămoșii noștri nu erau mofturoși la mâncare. Mâncau orice găseau, de câte ori găseau. În aproape toată istoria noastră, am mâncat din surse locale, diversele noastre alegeri fiind condiționate de anotimpuri. Încă de la început, strămoșii noștri s-au confruntat cu provocări care le-au pus în pericol supraviețuirea, iar șansele erau adesea în defavoarea lor. Au fost nevoiți să găsească un mod în care să își adune resursele în grupuri mici, pentru a rezista și pentru a supraviețui.

Cu mai mult de 10 000 de ani în urmă, circumstanțele au început să se schimbe în moduri drastice¹¹⁴. Am început să facem trecerea de la statutul de vânători-culegători – când ne procuram toată hrana de la animale și plante sălbatice – la agricultură și la domesticirea animalelor. Producerea propriei hrane, prin tehnici inovatoare de cultivare și creșterea animalelor, necesita un efort mai mare, în special la început, când orice greșeală putea aduce după sine foamete și moarte.

Agricultura ne impunea și să ne stabilim într-un loc. Ca orice alt demers nou, a fost nevoie de puțin timp și de mult efort până să înceapă să dea rezultate, dar în cele din urmă strămoșii noștri au reușit cu succes să cultive pământul din jurul lor, ceea ce le-a permis să stocheze surplusul de hrană.

Gătitul la foc, care fusese deprins cu mult timp înainte de dezvoltarea agriculturii, ne-a ajutat să obținem mai multe calorii din cereale și tuberculi, care înainte, în forma lor naturală, depășeau capacitățile sistemului nostru digestiv¹¹⁵. Toate aceste calorii suplimentare au însemnat, în cele din urmă, o mulțime de copii în plus – oamenii sunt mai fertili atunci când nu mor de foame. Cu cât aveam mai mult succes în producția de hrană, cu atât mai mulți pui de om existau pe Pământ și, prin urmare, cu atât devenea populația mai sensibilă la fluctuațiile în producția de hrană și cu atât era mai grandioasă scara unui potențial dezastru. Atunci a început ciclul – unul de care suntem legați și astăzi și de care vom continua să fim legați și în viitorul previzibil.

La nivel global, rezervele noastre curente de hrană sunt, în cea mai mare parte, influențate de o variabilă dominantă: vremea. Orice schimbare bruscă a variabilelor locale, cum ar fi prea multă sau prea puțină ploaie, poate aduce după sine foamete la un nivel nemaivăzut. Nu e ușor să asigurăm mese hrănitoare regulate miliardelor de oameni care trăiesc în prezent. Această dilemă este unul din motivele pentru care am petrecut mulți ani efectuând cercetări asupra mai multor plante, cum ar fi cartoful, pentru a încerca să descopăr cum aș putea optimiza, cum aș putea îmbunătăți calitățile nutriționale ale mâncărurilor pe care le producem și le consumăm.

Majoritatea alimentelor disponibile la supermarketul local sunt compuse dintr-o cantitate foarte mică din ceea ce mâncau strămoșii noștri înainte de apariția lanțurilor alimentare la nivel global. În trecut, oamenii nu mâncau doar o singură varietate de morcov sau o singură

varietate de măr – existau zeci, dacă nu chiar sute de varietăți din fiecare gen de aliment care era crescut sau cules.

Problema noastră modernă nu se referă strict la cantitatea producției, ci și la calitatea nutrițională limitată per calorie consumată. Relația dintre nevoile noastre nutriționale și zestrea noastră genetică e una complexă. Având în vedere alimentele cu care a trebuit să ne mulțumim în decursul evoluției noastre, putem rezista pe termen scurt și consumând hrană cu calitate nutrițională scăzută sau chiar zero. Este posibil, din punct de vedere tehnic, să supraviețuiești și chiar să pierzi în greutate dacă mănânci doar prăjitură Twinkie, deși nu v-aș recomanda.

Studiul capacităților genetice ale plantelor și insectelor care trăiesc în medii de viață dificile îmi impune adesea să călătoresc în zone îndepărtate ale lumii, la mare distanță de orice atracție sau destinație turistică. Atunci când revin într-o asemenea zonă rurală după ce am petrecut câțiva ani organizând proiectul, uneori abia mai pot recunoaște terenul natural. Fie terenul a fost arat și au fost plantate culturi, fie s-au construit locuințe noi. Încă de acum mii de ani, de la primele noastre încercări reușite de a îmblânzi natura, norma a fost cercetarea orizontului, în căutare de noi și noi terenuri.

Ca orice alt succes meteoric, și cel obținut în privința agriculturii a fost complicat. Pe întregul glob, zone întregi de păduri și jungle seculare au fost tăiate sau arse aproape peste noapte și multe dintre suprafețele de apă din lume au fost secătuite de viață, totul cu scopul de a le oferi oamenilor mai multă hrană. Mă uimește cât de repede se schimbă lucrurile ca urmare a încercărilor noastre de a ne asigura hrana. Adesea nu ținem cont de cât de mult depindem de fapt de cooperarea climei locale sezoniere pentru asigurarea parametrilor perfecți în ceea ce privește apa și lumina solară. Chiar și cele mai mici perturbări pot să ducă repede la dezastru.

Interacțiunea dintre climă și agricultură este vizibilă în mod deosebit în ruinele și monumentele părăsite în diverse părți ale lumii. Un asemenea loc se află la aproximativ 160 de kilometri nord de Lima, în Peru, în zona orașului sfânt Caral-Supe, inclus în patrimoniul UNESCO. Situl vechi de

5 000 de ani conține rămășițele unui complex urban, considerat a fi cel mai vechi centru al civilizației din America. Cele șase piramide impunătoare au fost construite inițial pentru a rezista la cutremure. După ce și-au atins, mai mult sau mai puțin, scopul, acum se fărâmițează bucățică cu bucățică și se întorc în deșertul din care s-au ridicat cu mii de ani în urmă.

Din această cauză, situl are un aspect cu atât mai dezolant. Arată ca și cum toți cei care au locuit cândva aici au plecat în grabă. La fel ca în cazul multor altor situri antice din întreaga lume, se crede că locuitorii l-au abandonat subit, deoarece clima sau condițiile meteo locale s-au schimbat și rezervele de hrană au scăzut. Până la urmă, atunci când hrana se termină și râurile seacă, nu prea mai ai de ales. Pleci sau mori.

Foamea începe destul de repede când nu putem acoperi nevoile energetice curente.

Animalele din întreaga lume au descoperit strategii pentru a găsi hrana de care au nevoie ca să supraviețuiască. Cea mai evidentă strategie este migrația, dar deplasarea către pajiști mai hrănitoare și mai bogate e viabilă doar atunci când chiar mai există asemenea pajiști.

Nu putem nega faptul că noi, oamenii, suntem o adunătură de animale vorace. Aproape pare că apetitul nostru de neoprit încearcă să umple o burtă fără fund, croită după foamea pe care au suferit-o strămoșii noștri. De aceea au supraviețuit cei mai lacomi. Ca specie, mai suntem și nestatornici și uituci. Există însă un lucru pe care nu am reușit niciodată să îl

iertăm sau să îl uităm, iar acel lucru este foamea. Chiar dacă am încercat să uităm, nu a durat mult până când a apărut o nouă foamete ca să ne reamintească o poveste foarte veche. De aceea ar trebui să fim cu toții scuzați pentru apetitul nostru rapace – ne-a fost pur și simplu codificat direct în ADN. Apetitul nostru insașiabil e cicatricea lăsată de foametea ancestrală.

Cum animalele sunt nevoite să mănânce plante și alte animale pentru a supraviețui, ele depind de natura ciclică a disponibilității hranei. Acest aspect este legat, desigur, de condițiile meteorologice și de tiparele climatice locale. Singurul mod în care te poți asigura că vei avea ceva să mănânci în momentele în care hrana e mai puțin abundentă este să îmbrățișezi cea de-a doua strategie de supraviețuire. Aceasta presupune să îți faci provizii. Toate organismele de pe planetă posedă un anumit tip de strategie de stocare a energiei. Cartoful își produce prin fotosinteză energia sub formă de amidon și o depozitează în tuberculi subterani, ascunși de animalele înfometate. Albina *Apis mellifera* produce și stochează miere – astfel încât să aibă ceva de mâncare pe timp de iarnă, atunci când florile nu mai sunt disponibile.

Pentru a reduce consumul de energie în perioadele lungi neproductive, imediat ce apare foamea, începem să limităm cantitatea de energie pe care o folosim. Facem acest lucru prin încetinirea metabolismului, o strategie de supraviețuire pe care o folosesc atât femeile, cât și bărbații. Acesta e unul din motivele pentru care pierderea permanentă în greutate e o provocare atât de mare pentru toată lumea. Organismele noastre au evoluat pentru a deveni cumpătate în privința consumului de calorii și, cu cât simțim mai mult timp lipsa aportului de hrană, cu atât mai mult încetinim consumul de energie pentru a compensa. De aceea primele kilograme se dau jos mereu mai ușor decât ultimele. Cu fiecare sută de grame dată jos, corpurile noastre cer eforturi și mai mari pentru a continua pe drumul pierderii în greutate.

Ca și alte animale de pe Pământ, și omul poate stoca în organism, sub formă de grăsime, excesul de hrană. Cu asta se hrănesc corpurile noastre atunci când nu mai există altă sursă de hrană disponibilă. În medie, femeile au cu 40% mai mult țesut adipos decât bărbații de aceeași înălțime și au, de asemenea, tendința de a purta această grăsime în regiunea coapselor și a feselor. Majoritatea bărbaților, pe de altă parte, au un procent mai mare de masă musculară. Deși e folositoare, o masă musculară mai mare crește și cantitatea de energie necesară doar pentru a supraviețui. Ca să funcționeze, organismul unui bărbat are nevoie de mai multe calorii decât cel al unei femei cu aceeași greutate. Acesta poate fi un aspect problematic atunci când nu mai există nimic de mâncat.

Având atât mai puțină masă musculară, cât și o rată metabolică bazală mai scăzută, femeile au fost înzestrate genetic cu abilitatea de a fi mai cumpătate cu resursele decât bărbații. La vremuri de restriște e un avantaj să porți câteva calorii suplimentare în interior. Acesta e și unul din motivele pentru care femeile, spre deosebire de bărbați, supraviețuiesc în vremuri grele.

De-a lungul istoriei, fermierii au înțeles cât de important este să produci cât mai multă hrană posibil. Să devii un maestru al producției, în timpul unui sezon agricol scurt, poate fi adesea o provocare, dar răsplata e și ea pe măsură. Suedia, spre exemplu, are zile lungi de vară, dar un sezon agricol scurt per total. De aici pot rezulta ani deosebit de productivi, însă câteva zile fără soare se pot dovedi dezastruoase. Foametea se instalează repede.

Exact asta s-a întâmplat în vara lui 1771 – și nu doar în Suedia, ci și în alte părți ale Europei¹¹⁶. Multe recolte au fost compromise din cauza condițiilor meteorologice anormale.

Situația nu s-a îmbunătățit prea mult în anul următor și nici în cel ce a urmat, ceea ce a dus la o creștere abruptă a prețurilor pentru hrană, care a înrăutățit și mai mult lucrurile. Malnutriția a determinat răspândirea bolilor infecțioase, iar dizenteria a redus și mai mult rândurile populației. Dar, ca și în cazul altor vremuri nefericite de foamete și boală din istoria omenirii, femeile au rezistat mai bine decât bărbații.

Ceea ce este unic la criza produsă în cea de-a doua jumătate a secolului al XVIII-lea în Suedia este că a avut loc într-o perioadă când exista un sistem de înregistrare practic complet și exact, care includea și numărul deceselor, și datele recensămintelor¹¹⁷. Înainte de criză, speranța de viață era de 35,2 ani pentru femei și de 32,3 ani pentru bărbați. În timpul crizei, speranța de viață a scăzut la 18,8 ani pentru femei și 17,2 ani pentru bărbați, iar după criză a crescut la 39,9 ani pentru femei și 37,6 ani pentru bărbați. Având la dispoziție registrul deceselor pentru acești ani de foamete din Suedia, acum știm, cu certitudinea oferită de cifre, că femeile au avut un avantaj semnificativ asupra bărbaților în ceea ce privește supraviețuirea.

Când lovește o asemenea criză, femeile au abilitatea biologică și rezistența fiziologică necesare pentru a face față situației. Nu e vorba doar de femei adulte care trăiesc mai mult decât bărbați adulți. Cercetătorii care au studiat registrele cu informații exacte referitoare la populația din Suedia secolului al XVIII-lea au descoperit că și fetele trăiau mai mult decât băieții. Acesta e același avantaj al copiilor de sex feminin, prezent încă de timpuriu, pe care am avut ocazia să îl observ în mod nemijlocit în timpul petrecut la orfelinatul Tarn Nam Jai pentru copii HIV pozitivi și la SNTI.

În capitolele precedente am explorat bazele genetice pentru rezistență și vitalitate, dar acum vreau să extind discuția detaliind bazele genetice ale longevității, care oferă femeilor, dar și multor plante, cum sunt cartofii, tăria necesară pentru a supraviețui șirului neîntrerupt de provocări oferite de viață.

Plantele reacționează la fel ca și oamenii atunci când sunt provocate, bazându-se pe abilitățile lor genetice formidabile când dau de vremuri grele. Uneori, ele fac acest lucru prin stocarea unei surse proprii de hrană, sub forma amidonului – este versiunea botanică a procedurii umane de a crea rezerve de grăsime.

Cu mult înainte să începem să îi consumăm, cartofii erau mențiți doar pentru a fi mâncați de planta însăși, din moment ce tuberculii conțin energia stocată în urma procesului de fotosinteză din timpul perioadei de creștere. Odată cu încheierea sezonului, planta de la suprafață moare. Însă cartoful nu e doar un dispozitiv de stocare calorică, așa cum este grăsimea noastră. Din tubercul poate să crească o nouă plantă identică, folosind toată energia acumulată și stocată în rezerva calorică subterană. Apoi procesul începe din nou. Prin economisirea unei părți a energiei produse de la un anotimp la altul, cartoful își crește singur șansele de supraviețuire.

Singurul lucru pe care nu îl pot face cu ușurință plantele e să se deplaseze. Cum aproape toate plantele sunt staționare, ele nu au, spre exemplu, opțiunea de a zbura într-un alt loc, așa cum au păsările. Asta înseamnă că plantele și-au dezvoltat abilități unice de a face față factorilor de stres ai vieții. Ceea ce le permite să supraviețuiască este abilitatea lor de a reacționa pe măsură. Plantele fac acest lucru prin modificarea continuă a mașinăriei lor genetice pentru a se adapta la schimbările care apar de la o zi la alta în mediul lor de viață. Am văzut cum, atunci când introduci un factor de stres, de exemplu limitându-i accesul la apă, cartoful poate spori cantitatea de antioxidanți carotenoizi pe care o produce. Consumul

de hrană care reacționează în acest fel în plan genetic poate avea un impact pozitiv asupra sănătății noastre. De aici provin antioxidanții de la multe legume și tipuri de salată. Efectiv consumăm și culegem beneficiile răspunsului genetic al unei plante la stresul întâmpinat în viață.

Era jumătatea lunii iulie, iar eu eram din nou în regiunea platoului Altiplano, zdruncinat pe scaunul pasagerului dintr-un jeep care urca foarte încet până la o altitudine de 4 600 de metri. Mă aflu în inima Anzilor, ca să studiez mai departe reacția genetică și modalitățile de supraviețuire a cartofului în fața dificultăților întâmpinate în cele mai înalte zone ale lumii.

Drumul din orașul antic Cuzco dura cam două ore, așa că aveam la dispoziție o mulțime de timp să stau de vorbă cu Alejandro, șoferul meu și ghidul expert pentru zona agricolă din această parte excepțională a lumii. Jeepul nostru își urma traseul șerpuit pe versantul muntelui, pe un drum foarte îngust, iar carcasele ruginite ale mașinilor presărate în valea de dedesubt mi-au adus aminte că lucrurile pot lua rapid o întorsătură urâtă.

Majoritatea supermarketurilor din lumea dezvoltată au de vânzare cel mult șase varietăți de cartof, dar în afara lumii monoculturale a confortului, mai există de fapt și alte 5 000 de varietăți de cartof cunoscute de știință, majoritatea avându-și originea în Altiplano. Orice cartof care a fost mâncat vreodată își poate regăsi rădăcinile ancestrale în această zonă din Peru.

Am fost în mod special fascinat de faptul că o anumită varietate de cartof, cunoscută sub numele de Mama Jatha (mama creșterii), se dezvoltă foarte bine în condițiile extreme prezente în zonele cu altitudine mare. Ce ne poate învăța acest lucru despre capacitatea umană de a rezista în situații grele și medii de viață vitrege? Din moment ce cartoful poate răspunde genetic pentru a supraviețui în medii dificile, poate că aceste informații ne-ar putea

conduce spre un viitor în care vom reuși să inducem această abilitate genetică și la om.

După ce a luat o mână de pe volan și privirea de pe șosea, Alejandro mi-a făcut semn, cu mare entuziasm, să mă uit la ceva pe geam: „Uite, uite acolo... vezi?”

Mi-am ferit ochii de soarele orbitor, care la această altitudine ne bombardează cu o doză suplimentară de raze ultraviolete, cu 30% mai mult decât la nivelul mării. N-am putut să nu mă gândesc la efectele acestora asupra ADN-ului meu. Uitasem să îmi aplic cremă cu protecție solară înainte să ies pe ușă în acea dimineață, iar doza de radiație ultravioletă suplimentară la care eram expus în acel moment făcea, cel mai probabil, milioane de microtăieturi în ADN-ul celulelor mele epiteliale și ale retinei, în acel moment, deja ne aflam la o altitudine de peste 3 960 m. Am mijit ochii și am încercat să mă uit la locul arătat de Alejandro. Tot ce vedeam era un petic de pământ cu niște plante de cartof oarecare și mai nimic de jur împrejur - nu erau mulți copaci sau tufișuri. Din câte mi-a spus Alejandro, erau culturi de cartofi proaspăt plantați, la o înălțime și într-un loc unde el nu le mai văzuse până atunci.

Cartofii nu sunt de curând apăruiți aici. Sunt cultivați în această zonă de cel puțin 8 000 de ani și au asigurat combustibilul caloric sub formă de carbohidrați pentru multe mari imperii antice, inclusiv cel incaș.

Cartoful de cultură (*Solanum tuberosum* L.) este la fel de necesar pentru supraviețuirea noastră în ziua de azi cum a fost întotdeauna în cursul istoriei¹¹⁸. În momentul de față, cartoful e considerat cultura alimentară cea mai importantă în afara cerealelor. Cartoful

este un membru al marii familii de plante Solanaceae și este o rudă apropiată a vinetei, ardeiului și roșiei.

Spre deosebire de alte plante, cartoful nu are nevoie de semințe tradiționale pentru a fi cultivat. Așa încât unde se plantează cartofi se folosesc tot cartofi. Aceștia sunt numiți „cartofi de sămânță” și fac parte din recolta anilor anteriori. Dacă vrei să obții mai mulți cartofi, trebuie doar să plantezi cartofi.

În acest fel, planta va avea mereu același ADN ca și al părintelui, va arăta mai mult sau mai puțin la fel și va avea aproape același gust. Dar nu va fi niciodată identică, deoarece planta reacționează la provocările prezente în zona unde se află. Spre exemplu, atunci când crește în regiuni aflate la altitudine mare, planta poate avea frunze mai mici și mai dese.

Cartoful care crește la astfel de altitudini mai poate reacționa la această dificultate de supraviețuire și producând mai mulți compuși fitochimici care acționează ca o cremă cu protecție solară pentru plantă. Având la dispoziție mai mulți antioxidanți, plantele de cartof se pot proteja de doza suplimentară de radiație ultravioletă.

— Nu e doar un alt câmp cu cartofi... E de-a dreptul surprinzător. Nu am mai văzut niciodată cartofi care să crească la o asemenea înălțime. E o premieră, a spus Alejandro ca și cum ar fi ghicit la ce mă gândeam.

Mai departe, mi-a explicat cum microclimatul de aici s-a schimbat, iar această zonă s-a încălzit, ceea ce le-a permis fermierilor să planteze cartofi la altitudini mai ridicate. Deși datorită schimbării climei acum unii fermieri au la dispoziție mai mult teren, încă nu este clar dacă această zonă va deveni mai uscată sau mai umedă odată cu creșterea temperaturii și deci dacă vor rezista culturile aici în viitor. Alejandro a spus că unii fermieri au fost nevoiți să își mute fermele în zone din apropiere aflate la altitudini mai joase, pe măsură ce la altitudini mari clima devenea prea uscată pentru culturi.

Alejandro a oprit și am parcat pe un câmp necultivat din apropiere, ca să pot discuta cu fermierii care se ocupau de culturile lor de cartofi. La această altitudine, mă simțeam obosit și numai dacă mă urcam și coboram din jeep. Alejandro o luase deja la goană spre fermieri și începuse să-i piseze cu întrebări în spaniolă, pe care i le pregătisem dinainte. M-a chemat strigând tare „Oye, Shāron!”

Alejandro se află doar la 30 de metri distanță, dar, copleșit de chinurile răului de altitudine, am făcut eforturi mari să ajung până la el. Eram victima unei triade de simptome – flatulență, o durere de cap violentă și dificultăți de respirație. Fiecare pas era un efort imens.

Observând că nu mă simt bine, Alejandro a încercat să mă convingă să mă mișc, făcându-mi semne insistente cu mâna să mă apropii de el. Avea în fiecare mână câte un tubercul colorat, proaspăt scos din pământ.

— Uite, i-am găsit. Cartofi Puma maki!

A avut efect. Având acum în minte cartofii crescuți la mare altitudine, m-am îndreptat greoi spre parcela unde se afla Alejandro.

Puma maki înseamnă „labele pumei iar cartoful chiar seamănă cu forma labelor felinei masive și discrete. Alejandro a scos un briceag din buzunar și a tăiat un tubercul crud. Sub coaja mov-închis de pe exteriorul cartofului se află un interior de culoare crem, brăzdat de dungi mov.

Ținând în mână unul dintre cartofii mov-închis puma maki, m-am întrebat câți cromozomi ar putea avea. Cartofii sălbatici și ființele umane sunt organisme diploide, ceea ce înseamnă că și unii, și ceilalți au câte două copii pentru fiecare cromozom în nucleul celulelor.

Cartoful de cultură, pe de altă parte, poate avea un număr mai ridicat de „ploizi” în funcție de sortiment (prin ploid înțelegem aici numărul de seturi de cromozomi dintr-o celulă)¹¹⁹. Majoritatea cartofilor de pe mesele europenilor și nord-americanilor sunt tetraploizi – au patru copii pentru fiecare cromozom în loc de două. Unele sortimente de cartof sunt chiar hexaploide, ceea ce înseamnă că pot avea până la șase copii pentru fiecare cromozom. Încă nu știm sigur de ce anumite plante, cum sunt cartoful, grâul și tutunul, au creat duplicate ale cromozomilor, în vreme ce altele nu. Oare există vreun beneficiu? Prezența unor copii suplimentare ale aceluiași cromozom oferă, într-adevăr, un nivel mai ridicat al diversității genetice, protejând în același timp plantele împotriva mutațiilor dăunătoare. Există oare și în lumea vertebratelor exemple ale unui asemenea avantaj de supraviețuire care să aibă o legătură directă cu accesul sporit la informații genetice în sprijinul supraviețuirii?

Sigur că da. Femeia cu structură genetică XX. Acesta e motivul pentru care femeile cu structură genetică XX beneficiază, în orice moment al vieții, de un avantaj în privința supraviețuirii. Indiferent de tipul catastrofei, fie ea foametea declanșată de o ideologie politică colectivistă din secolul XX, molima răspândită din cauza condițiilor mizere de trai sau o transformare de mediu care face viața aproape imposibilă, femeile sunt cele care supraviețuiesc în număr mai mare. Avantajul de supraviețuire al femeii are o legătură directă cu abilitatea acesteia de a apela la întreaga istorie genetică a omenirii și de a folosi o varietate de unelte la care bărbații nu au acces. La fel ca o plantă cu structură poliploidă, care poate să acceseze o cantitate mai mare de cunoștințe genetice adunate în milioane de ani de supraviețuire, femeile pur și simplu se descurcă mai bine în viață. Eu cred că acest fenomen e motivul pentru care ființele umane de sex feminin sunt superioare celor de sex masculin, din moment ce femeile prezintă o structură diploidă a cromozomului X, iar bărbații nu se pot lăuda cu același lucru. Așa cum am menționat mai devreme, acum știm și că aproximativ 23% dintre genele prezente pe așa-numitul X „inactivat” al femeilor pot scăpa de inactivare și pot fi active în toate celulele. Aceasta le oferă femeilor acces la mai multe versiuni ale aceluiași gene, versiuni dintre care ele pot alege și pe care le pot folosi. Abilitatea de a avea acces la diferite versiuni ale aceluiași gene, în interiorul aceleiași celule, reprezintă ceea ce eu am numit diversitate genetică, iar capacitatea de a folosi diferitele versiuni ale genelor e ceea ce am numit cooperare celulară. Aceste două abilități le oferă femeilor un avantaj genetic atunci când vine vorba de supraviețuire.

Vizita mea a determinat prepararea unui bufet deosebit de surprinzător și chiar de neînțeles, compus din delicii epicuriene, toate pe bază de cartofi și toate încântătoare. La doar câteva ore după ce ajunseserăm în Altiplano, a fost produs și expus un curcubeu incredibil de culori botanice de cartofi, toți gătiți de localnici și numai buni de mâncat. Cel mai interesant aspect nu era atât varietatea de culori, cât paleta de arome, texturi și senzații gustative. Acești cartofi nu semănau cu nimic din ce mâncasem până atunci.

Erau acolo papa marilla, care au o consistență neașteptat de grunzuroasă, ca și cum cineva ar fi adăugat puțin nisip peste el. Mai erau și papa negro, care au un înveliș exterior negru intens, interiorul galben, un gust ușor dulceag și o textură făinoasă. Am pierdut repede șirul acestei multitudini de cartofi proaspăt culeși și gătiți care se aflau pe masa noastră, dar am gustat din cât mai multe soiuri.

Alejandro mi-a amintit că, deși cartofii se găsesc din abundență aici, în dieta unora dintre țărani peruani, în special a celor mai tineri, există un deficit de proteine, din cauza costurilor achiziționării de surse de proteine de calitate superioară în această parte a țării. Pe drumul lung de întoarcere la Cuzco am văzut un număr destul de mare de ferme. Ne-am oprit să vorbim cu mai mulți fermieri. Pe măsură ce ne continuam coborârea și eu începeam să mai scap de răul de altitudine, Alejandro mi-a arătat un loc în care niște fermieri începuseră recent să planteze quinoa și porumb în loc să cultive exclusiv cartofi.

— Plantele astea noi... n-au cum să supraviețuiască atât de sus, mi-a explicat Alejandro. Nu sunt destul de puternice ca să facă față tuturor factorilor de stres de pe Altiplano. Frigul și vremea adesea foarte uscată sunt prea mult pentru ele. Dar papas, acești cartofi incredibili, chiar sunt maeștri ai supraviețuirii aici, sus. Cred că papas o să fie tot aici și o să le meargă bine și mult după ce o să dispară toți oamenii din lume.

Alejandro avea dreptate. Cartofii sunt niște supraviețuitori și se descurcă acolo unde alte plante dau greș, pentru că în vremuri dificile ei recurg la forța și la istoria lor genetică. Reacția de rezistență în fața schimbărilor de mediu, cum ar fi mai puțină apă sau prea multă ori prea puțină lumină solară, le oferă abilitatea de a supraviețui altor plante care pur și simplu dispar. Plantele de cartof se pot baza și pe sistemul lor subteran de stocare a energiei în tuberculi, care le permite să supraviețuiască până când mediul e mai potrivit pentru creșterea lor.

Pe măsură ce clima continuă să se schimbe atât pe Altiplano, cât și în multe alte locuri, oamenii, la fel ca toate celelalte organisme, vor fi și ei nevoiți să facă apel la forțele proprii și să continue să se adapteze dacă vor să continue să reziste ca specie. Abilitatea de a accesa și de a folosi mai multă informație genetică în fiecare dintre celulele lor și capacitatea de a stoca mai multă energie în organism sunt cele două aspecte care le asigură femeilor vigoarea și vitalitatea superioare necesare pentru a trăi mai mult decât bărbații. Reacționează, adaptează-te sau mori – aceasta a fost mantra dură și rece cu care specia noastră a trăit încă din primele zile pe această planetă. Unii dintre noi s-au dovedit a avea mai mult succes la supraviețuire decât alții.

Atât ca genetician, cât și ca medic, am petrecut mult timp gândindu-mă la implicațiile diferențelor genetice dintre bărbați și femei în ceea ce privește forța necesară pentru a supraviețui procesului patologic al bolii. Ba chiar am trăit pe propria piele consecințele lor. Acest lucru a fost exemplificat de prietenia mea cu Simon Ibell.

Una dintre companiile pe care le-am fondat cu mai mult de zece ani în urmă se extindea și avea nevoie de mai mult spațiu. Biroul lui Simon se afla doar la câteva camere distanță de noul meu birou, astfel încât aveam ocazia de a ne vedea des. Când Simon era mic, medicul lui prezisese că acesta va ajunge să aibă mai mult de 1,80 m înălțime. Simon nu a trecut niciodată de 1,42 m, dar înălțimea lui nu conta pentru niciunul dintre cunoscuții săi – el avea o prezență puternică și un farmec contagios, iar aceste două elemente aveau un impact puternic asupra apropiaților săi.

Simon mi-a spus ulterior că, inițial, atenția i-a fost atrasă de logoul companiei noastre – o amprentă umană.

— Ești ca un detectiv genetic care caută să captureze genele rebele, mi-a spus el într-o seară, când lucram amândoi peste program, fiecare la proiectul lui. Ce șanse aș fi avut să ajung vecin cu tine? Ca tocmai eu să ajung să lucrez chiar lângă tine?

Compania mea din domeniul biotehnologiei, Recognyz Systems Technology, dezvoltă atunci un software și camere de recunoaștere facială - de tipul celor folosite astăzi pentru a debloca telefoanele inteligente și pentru a intra în locuințe - care să accelereze procesul de diagnosticare a tulburărilor genetice rare. Conform ultimelor cifre publicate de National Organization for Rare Disorders (NORD), o organizație non-profit care și propune să informeze publicul cu privire la afecțiunile medicale rare, există peste 7 000 de boli rare cunoscute până în prezent, iar numărul lor continuă să crească pe măsură ce descoperim altele noi. Deși fiecare în parte nu este foarte des întâlnită, dacă aduni cifrele, mai mult de 30 de milioane de americani și 700 de milioane de persoane în întreaga lume sunt afectate în prezent de o boală rară. Compania mea dezvoltă, la momentul respectiv, și o aplicație mobilă pentru domeniul medical, care să poată ajuta familiile și personalul medical implicat în îngrijirea bolnavilor să reducă perioada - de ani de zile - necesară pentru stabilirea diagnosticului corect.

— Deci care erau șansele ca agenția ta de detectivi genetici să își deschidă o filială chiar lângă mine? a întrebat Simon cu un zâmbet de cunosător. Presupun că secretul meu urmează să iasă în sfârșit la lumină și nu voi avea unde să mă mai ascund.

Capacitatea lui Simon de a face haz de situația lui era unul din multele motive pentru care toți cei care îl cunoșteau nu puteau decât să-l iubească.

Departă de a se ascunde, Simon muncea din greu. Își dedicase ani întregi din viață informării publicului și strângerii de fonduri, prin intermediul organizației sale nonprofit, iBelieve Foundation, pentru găsirea unui tratament pentru sindromul Hunter, cunoscut și sub numele de mucopolizaharidoză tip II (MPZII).

Sindromul Hunter afectează doar 1 din 3,5 milioane de oameni și nu este nici pe departe comun. Provocarea întâmpinată de Simon și de toți cei care militează pentru persoanele afectate de boli rare era de a găsi un mod de a motiva publicul să ajute la găsirea unui tratament sau a unui antidot pentru o boală care afectează atât de puțini oameni. Totuși, Simon, mereu inspirat, obișnuia să spună: „Trebuie doar să îi faci pe oameni să creadă, chiar și pentru o secundă, că schimbarea e posibilă... atunci se întâmplă miracole”. În ceea ce privește miracolele, Simon era deja foarte bine pus la punct. Fusese diagnosticat cu sindromul Hunter când era foarte mic și, la momentul respectiv, i s-a spus că mai avea de trăit, în cel mai bun caz, doar vreo câțiva ani. Nu numai că a depășit fiecare nouă estimare făcută de diverși medici, dar le-a supraviețuit chiar și unora dintre doctorii care făcuseră pronosticurile.

Din activitatea mea legată de bolile rare, știam că sindromul Hunter este o tulburare genetică X-linkată. Așa cum am văzut deja, afectează în cele mai multe cazuri doar bărbații, deoarece acestora le lipsește cromozomul X de rezervă. Dacă nu ai o roată de rezervă în portbagajul mașinii și faci pană, nu mai ajungi nicăieri.

O genă care se ocupă de curățenie și care este localizată pe cromozomul X, numită IDS, nu funcționa cum trebuie la Simon și, drept urmare, enzima care era în mod normal produsă de IDS, numită iduronat-2-sulfatază, nu avea nici ea cum să funcționeze cum trebuie. Imaginați-vă cum ar fi să încerci să construiești o nouă piesă de mobilier de la IKEA fără să ai trei pagini esențiale din manualul de instrucțiuni înșelător de simplu.

Dacă nu ai destulă iduronat-2-sulfatază în fiecare celulă, te vei trezi curând cu o problemă legată de eliminarea deșeurilor și de reciclare. De ce? Pentru că această enzimă ajută la descompunerea și eliminarea produșilor celulari care nu mai sunt necesari din interiorul celulei.

Dacă enzima nu funcționează corect sau nu este disponibilă într-o cantitate suficientă, celulele își vor fi supraîncărcate cu produși toxici, iar organele vor începe să se extindă. Copiii care suferă de sindromul Hunter pot ajunge să aibă inima, ficatul și splina mărite, iar acestea vor exercita presiune în piept, provocând o durere permanentă cumplită¹²⁰. Pur și simplu nu există destul spațiu pentru organele lor în curs de extindere. Cel mai probabil, Simon a moștenit gena IDS care nu funcționa cum trebuie de la mama sa – din moment ce această genă se află pe cromozomul X. De ce a fost Simon afectat de sindromul Hunter, în vreme ce mama sa nu a fost? Răspunsul este legat de cooperarea celulară: mama lui, Mărie, este în viață și este sănătoasă și astăzi, deoarece celulele ei cooperează între ele.

Așa cum știm, femeile pot folosi doi cromozomi X, ceea ce este de ajutor atunci când unul dintre cromozomi are o genă care prezintă o mutație. Departamentul de a avea doar o simplă copie de rezervă cu gene care scapă inactivării X, celulele unei femei pot să și ofere ajutorul genetic necesar pentru a menține în viață o „celulă-soră” care e bolnavă și care, altfel, ar fi dispărut. Celulele masculine, cum sunt cele ale lui Simon, nu au această opțiune. Celulele lui Mărie care folosesc un cromozom X ce nu poate produce iduronat-2-sulfatază sunt menținute în viață de către celelalte celule ale sale, care folosesc un alt cromozom X ce poate produce enzima necesară. Prin cooperare, celulele lui Mărie pot trăi mai mult decât celulele lui Simon, chiar dacă amândoi au moștenit aceeași mutație pe cromozomul X. Când l-am cunoscut, Simon făcea deja un tratament injectabil cu idursulfază, unul dintre cele mai scumpe medicamente de pe planetă la vremea respectivă – costul tratamentului se ridica la aproximativ 300 000 de dolari pe an¹²¹. Mai mult decât atât, nu e nici pe departe medicamentul perfect. Este efectiv aceeași enzimă pe care gena IDS a lui Simon nu o poate produce de una singură, pentru că îi lipsesc instrucțiunile necesare. Problema cu acest medicament e că idursulfaza nu poate pătrunde în fiecare celulă din fiecare parte a organismului.

Mărie nu avea sindromul Hunter și nu avea nevoie să ia idursulfază, întrucât celulele ei puteau produce o cantitate suficientă de enzimă pentru a o distribui și celulelor care nu o pot produce. Acest procedeu e adesea numit redundanță genetică, dar denumirea nu e de fapt corectă. Prin împărțirea enzimelor între celule, femeile își pot menține în viață unele dintre celulele care altfel ar fi murit. O celulă secretă enzima, iar celula cu deficiență o preia prin intermediul unui proces numit endocitoză mediată de manoză-6- fosfat. Acest tip de cooperare salvează celulele care altfel ar fi murit, dar care totuși dețin versiuni folositoare ale altor gene pe propriul lor cromozom X.

Într-adevăr, cooperarea dintre celule care folosesc cromozomi X diferiți e unul dintre principalele motive ale superiorității genetice a femeilor. Imaginați-vă două celule una lângă cealaltă, fiecare folosind un cromozom X diferit și având abilitatea de a partaja produși genetici între ele. Celălalt cromozom X al lui Mărie produce enzima prin intermediul unei copii funcționale a genei necesare și o împarte cu celulele care nu o au.

Deci, de la bun început, femeile sunt superioare din punct de vedere genetic – au o copie de rezervă a cromozomului X și, în plus, pot face apel la cooperare și pot împărtăși cunoștințele genetice între celule pentru a combate deficiențele genetice, ceea ce poate reprezenta, efectiv, diferența dintre viață și moarte.

Pentru oamenii ca Simon, începerea tratamentului cât mai devreme cu putință în decursul vieții este crucială, deoarece poate să întârzie unele dintre simptomele formelor mai blânde

ale sindromului Hunter. Din nefericire, nu poate preveni și nu poate repara mărirea caracteristică a inimii și nici deteriorarea neurologică apărută în unele cazuri. Forța extraordinară a caracterului lui Simon a devenit limpede pentru mine când l-am văzut după ce discutase cu o familie al cărei băiețel de un an și jumătate tocmai fusese diagnosticat cu sindrom Hunter. Simon a bătut la ușa biroului meu și a intrat, cu respirația tăiată și foarte entuziasmat. Parte dintre simptomele sindromului Hunter presupun dificultăți de respirație cauzate de obstrucționarea căilor respiratorii, așa că Simon avea zile mai bune și zile mai proaste. În timp ce încerca să-și recapete suflul, mi-a spus că băiețelul putea să înceapă deja să ia idursulfază și că acest lucru ar putea schimba dramatic situația, prelungindu-i viața suficient de mult ca să poată urma ulterior vreun tratament revoluționar care să aibă rezultate și mai bune. În timp ce mi-a povestit despre băiețel, n-am sesizat la Simon nicio urmă de regret că el nu a avut acces la idursulfază în copilărie. Ceea ce ne arată viața lui Simon este că, adesea, răsplata pentru abilitatea de a putea folosi mai mult de un singur cromozom X e supraviețuirea. Indiferent cât de mult încearcă să depășească provocările vieții, bărbații pornesc mereu la drum cu un dezavantaj genetic. Ultima dată când l-am văzut, Simon era la fel de optimist ca întotdeauna. Mi-a povestit tot ce făcea, inclusiv despre o nouă relație romantică de care era foarte încântat. Simon a murit în somn pe data de 26 mai 2017 – avea doar 39 de ani. Mama lui, Mărie, e în viață și azi. Putem observa și la păsări un fenomen de superioritate genetică, comparabil cu cel prezent la oameni – e demn de menționat pentru că determinismul cromozomial al sexului la păsări este asemănător cu al oamenilor, dar pe dos. Astfel, masculii de la păsări sunt ca femeile de la mamifere, putând folosi două copii ale cromozomului X, care la păsări este numit cromozomul Z. Echivalentul cromozomului Y, prezent la femelele păsărilor, se numește cromozomul W. La păsări (descendenții moderni ai dinozaurilor), masculii au tendința de a fi sexul puternic din punct de vedere genetic și nu prezintă echivalentul tulburărilor X-linkate care afectează masculii umani. Femelele păsărilor, pe de altă parte, sunt la fel ca masculii umani, în sensul că ajung să manifeste cea mai mare parte a tulburărilor X-linkate, care la păsări se numesc Z-linkate. Masculii păsărilor sunt cei care au tendința de a trăi mai mult. Același lucru e valabil și pentru șopârle și amfibieni – sexul genetic cel mai puternic e cel care moștenește echivalentul celor doi cromozomi X specifici mamiferelor. Am ajuns să învăț despre longevitatea masculilor la păsări dintr-o întâmplare, când l-am cunoscut pe chef Yoshihiro Murata. În timp ce efectuam cercetări în Japonia, am fost destul de norocos încât să mă pot bucura de o masă kaiseki alături de chef Murata la restaurantul său din Tokyo. Kaiseki este un stil deosebit de bucătărie japoneză, care este puternic influențat de anotimpuri și care exprimă doctrina washoku (), fiind desemnat de UNESCO drept moștenire culturală intangibilă. Washoku exprimă respectul poporului japonez pentru natură. Mâncarea a fost extraordinară. E ușor să înțelegi de ce miracolele gustative create de chef Murata sunt atât de prețuite – el are patru restaurante și șapte stele Michelin. Masa a fost compusă dintr-un șir aparent nesfârșit de feluri; de fapt, au fost doar 14. A doua zi, la ceai, am vorbit cu chef Murata despre cel mai recent proiect al său: un set de mai multe volume de cărți despre bucătăria japoneză. Când l-am întrebat câte volume avea de gând să includă în seria sa, el mi-a zâmbit și mi-a răspuns cu bine-cunoscutul său umor sec: „Multe”. Mi-a arătat ceea ce urma să fie volumul introductiv și câteva fotografii pe care se gândea să le includă în celelalte cărți. L-am întrebat ce alte feluri de mâncare deosebite aş putea să

încerc cât timp sunt încă în Japonia. El mi-a sugerat să încerc „pește dulce” (ayu în japoneză) și mi-a arătat o poză. Mai mâncasem până atunci, dar acești ayu aveau ceva diferit, care mi-a atras atenția. Ambii pești din poză aveau niște semne perpendiculare distincte, aflate cam la jumătatea lungimii corpului lor.

Chef Murata a observat că acele semne deosebite mă pusese ră pe gânduri și mi-a explicat: „Sunt de la un cioc de pasăre... cea care prinde peștii”, mi-a spus el, după care a mimat întregul proces.

Peștii nu erau prinși cu plasa sau crescuți la o fermă. Acești ayu erau dovada unui obicei vechi de sute de ani, aproape dispărut în zilele noastre, în primă instanță, am crezut că povestea era o glumă elaborată făcută pe seama mea, dar după mina serioasă de pe fața lui chef Murata am înțeles că vorbea serios. Trebuia să aflu mai multe.

Săptămâna următoare am mers să cunosc păsările care prind ayu. În timp ce mă așezam în barca pescarului Shinzo Yamazaki, am fost întâmpinat cu priviri suspicioase de către un cormoran magnific, cu ochi verde-smarald, corpul negru, „obrajii” albi și o pată de galben-muștar sub cioc. Yamazaki mi-a spus:

— Nu te teme, pasărea asta nu mănâncă oameni.

În timp ce ne îndepărtam de mal, Yamazaki i-a trecut o funie peste piept. A arătat spre inelul de metal din jurul gâtului cormoranului și mi-a explicat că

acesta împiedica pasărea să înghită peștele ayu. A îndemnat-o să intre în apă și, câteva minute mai târziu, aceasta s-a întors cu gâtul plin.

Yamazaki i-a deschis cu grijă ciocul și a apăsat ușor pe partea umflată a gâtului din care au ieșit trei pești mici. Îmi părea puțin rău pentru cormoranul păcălit. Ca și cum mi-ar fi citit gândurile, Yamazaki a deschis o cutie din apropiere și i-a întins câteva bucăți de țigar drept răsplătă.

Se consideră că practica de a folosi cormorani pentru a prinde pești provine din China și a fost introdusă în Japonia în secolul al VH-lea sau poate chiar mai devreme. Yamazaki are șase păsări și ar dori să își ia mai multe, dar soția lui se plânge că acestea ocupă deja mult prea mult spațiu în casă. El mi-a mai spus și că preferă cormoranii de sex masculin, chiar dacă sunt mai scumpi, deoarece a observat că sunt mai sănătoși și trăiesc mai mult. Ca și în cazul femeilor, s-a descoperit că masculii păsărilor trăiesc în medie mai mult. Acest fapt n-ar trebui să ne mai surprindă. Masculii cormoranilor au moștenit echivalentul celor doi cromozomi X, la fel ca și femeile. Companiile de asigurări de viață nu sunt singurele care cunosc și profită de diferențele dintre cele două sexe în ceea ce privește speranța de viață. Având în vedere toată munca și cheltuiala necesară pentru a dresa aceste păsări să prindă pești, nu e de mirare că e mai profitabil să ai una care trăiește mai mult.

Dacă am încerca să concentrăm toate provocările fizice istovitoare pe care ni le poate oferi viața într-un singur grup de evenimente sportive, am obține ceva asemănător cu domeniul obscur al competițiilor de ultraanduranță. În lumea acestor competiții, Courtney Dauwalter e un fel de rebel. Ea a câștigat Moab 240, o cursă de alergare pe distanța de 238,3 mile (455,7 km), în două zile, 9 ore și 59 de minute¹²². Cursa se desfășoară pe o buclă masivă care străbate Parcul Național Canyonlands din Utah. Dauwalter a fost mult mai rapidă decât oricare dintre bărbații împotriva cărora a concurat, întrecându-l chiar și pe Sean Nakamura, care a terminat pe locul

al doilea, la o diferență de mai bine de zece ore. Acestea sunt realizări pe care nimeni nu le-ar fi considerat posibile doar cu câțiva ani înainte.

Dauwalter nu e singura femeie care câștigă teren și doboară recorduri – din ce în ce mai multe femei au început să participe la competiții de ultradistanță. Se întâmplă ceva interesant, în special în cursele care pun accent pe anduranța susținută și rezistență în defavoarea izbucnirilor de scurtă durată de simplă forță musculară. Femeile participă și câștigă.

Dauwalter trăiește după propriile sale reguli. Hrănindu-se în principal cu bomboane M&M și Lucky Charms, jeleuri și hamburgeri, e clar că ea nu respectă niciuna dintre tendințele de nutriție la care te-ai aștepta de la un asemenea atlet de elită, cu performanțe atât de ridicate. Evitând tipurile tradiționale de antrenament, ea își urmează propria direcție când e vorba de durata antrenamentului sau de distanța parcursă. Nici nu-și planifică întotdeauna alergarea:

— Uneori, când plec de acasă, nici nu știu dacă o să lipsesc 45 de minute sau patru ore. În principiu îmi ascult corpul și mă bazez pe faptul că am senzația că pot recepționa destul de bine semnalele pe care mi le trimite, așa că mă ghidez doar după asta...¹²³

Un lucru e cert. Lui Dauwalter îi place să alerge. Unii pot spune chiar că este un alergător extrem – în timpul unei curse de 100 de mile, numită Run, Rabbit, Run, ea a suferit de orbire temporară pe durata ultimelor 12 mile ale cursei. Dar tot a reușit să ajungă la linia de finish.

Montane Spine este o altă cursă foarte dură de ultraanduranță¹²⁴. Aici se combină un maraton neîntrerupt, de 268 de mile (431 km) lungime, cu un relief deluros care presupune parcurgerea în urcuș a unei distanțe de 13 106 m (prin comparație, muntele Everest are o înălțime de 8 839 m). Ca și cum asta nu ar fi destul de greu, cursa Montane Spine are loc în toiu iernii, iar două treimi din cursă se parcurg în beznă completă. Toți concurenții sunt nevoiți să își care propriile kituri și provizii și nu beneficiază de niciun fel de echipă de sprijin pe traseu. Dormind doar trei ore pe durata întregii competiții, Jasmin Paris a câștigat cursa Montane Spine în 83 de ore, 12 minute și 23 de secunde. Nu numai că a fost prima femeie care a câștigat

cursa, dar a și depășit cu 12 ore recordul stabilit anterior de Eoin Keith. În drum către linia de finish, la patru dintre cele cinci puncte de verificare de pe traseu, Paris a reușit chiar și să găsească timpul necesar pentru a extrage lapte matern pentru fiica ei în vârstă de doi ani și două luni.

În general, bărbații au inima mai mare, mai multă masă musculară fără țesut adipos și o abilitate ridicată de a duce oxigenul acolo unde este necesar în corp, dar aceste avantaje pot costa scump. Puteți să o întrebați pe Rebecca Rusch, de șapte ori campioană mondială la mountain bike, care concurează de peste 25 de ani împotriva bărbaților. După spusele ei: „Toți băieții ăștia pornesc tare, dar îi prind din urmă după câteva ore. Totdeauna mă întrebă «De ce pornești așa de încet?», iar eu le răspund mereu «Dar tu de ce termini așa de încet?»»¹²⁵

Aparent, cu cât e mai dificil un sport, cu atât mai mult vitalitatea oferită de avantajul genetic al femeilor le plasează pe acestea înaintea competitorilor de sex masculin în clasamente. Un alt exemplu pentru această tendință este atleta germană și studenta la medicină Fiona Kolbinger, care a surclasat recent mai mult de 200 de bărbați (dintr-un total de 256 de concurenți) și a câștigat Transcontinental Race. Acesta este un eveniment istovitor de ultraciclism, deosebit de dur, care se desfășoară pe o distanță de 2 500 de mile (4 023 km). Cursa străbate de-a latul Europa, obligându-i pe cicliști să traverseze o trecătoare asfaltată

prin Alpii francezi, aflată la o înălțime de 2 645 m, în vreme ce sunt expuși la capriciile imprevizibile ale vremii. Kolbinger l-a întrecut pe concurentul care a ieșit pe locul doi, Ben Davies, cu o marjă confortabilă de 7 ore, trecând linia de sosire în doar 10 zile, 2 ore și 48 de minute. După ce a câștigat, Kolbinger a declarat: „Când am intrat în cursă, speram doar să ajung pe podiumul femeilor. Nu am crezut niciodată că aş putea să câștig întreaga cursă”¹²⁶.

În mod tradițional, se presupunea că bărbații reprezintă sexul puternic, dar, când aruncăm un ochi la statistici, de ce observăm că fetele de la SNTI sunt evident mai puternice decât băieții și că femeile pot supraviețui perioadelor de foamete devastatoare în proporție mult mai mare decât bărbații? Chiar și atunci când luăm în calcul diferențele de mediu și de comportament, rata mortalității e întotdeauna mai mare în cazul bărbaților. Diversitatea genetică robustă, care rezultă din capacitatea de a folosi doi cromozomi X și din cooperarea celulelor, schimbă cu totul situația pentru femei. Această diversitate cromozomială și rezistența suplimentară sunt cele care permit fiecărei persoane cu structură genetică feminină să aibă un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea. Prezența celor doi cromozomi X le permite femeilor să reziste, să depășească obstacolele și să trăiască în medie mai bine decât bărbații, indiferent de locul sau condițiile în care se nasc. Dacă putem învăța ceva din trecut, este că, atunci când încep să se adune provocările, prețul plătit nu va fi niciodată egal între cele două sexe.

Când vine vorba de ultramaratonul vieții, există cu siguranță un sex care continuă să domine

.***** La momentul respectiv, în Londra, oamenii puteau ajunge și chiar depăși 60 de ani, dar oamenii de rând aveau șanse reduse să atingă această vârstă, având în vedere rata ridicată a mortalității infantile. (N.a.)

.***** Pentru companiile care vând asigurări de viață, cunoașterea și acceptarea diferențelor dintre cele două sexe este profitabilă mai ales când primele de asigurare sunt determinate de probabilitatea decesului. Acest lucru e valabil pentru companiile care operează în afara Uniunii Europene.

(NJI)

.***** Automobil dotat cu motor supradimensionat, proiectat pentru

uSuperimunitate: Costurile și beneficiile superiorității genetice

Variola a fost una dintre cauzele celor mai mari suferințe omenești din ultimele secole¹²⁷, provocând moartea a sute de milioane de oameni într-un timp foarte scurt. A fost în mod special letală pentru populațiile indigene americane, afectate aparent peste noapte, prin mașinațiile unui inamic viral invizibil.

În 1967, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a lansat o campanie intensă de eradicare a variolei, cu scopul de a elimina cu totul această boală infecțioasă¹²⁸. La vremea respectivă, în întreaga lumeureau anual de variolă aproape 3 000 000 de oameni și alte milioane de supraviețuitori care fuseseră infectați rămăneau cu cicatrici sau cu dizabilități pe viață în urma acestui flagel viral. OMS era decisă să schimbe situația. Campania împotriva variolei a

avut drept rezultat prima eradicare intenționată reușită a unui patogen uman, la nivel global, din întreaga istorie a omenirii.

Cicatricea de dimensiunea unei monede mici pe care o am în partea de sus a brațului stâng e semnul vaccinului împotriva variolei pe care l-am făcut când eram copil. Per total, imunizările împotriva bolilor infecțioase, așa cum este variola, au prevenit mai multe decese și au alinat mai multă suferință decât orice alt tratament medical conceput până în prezent. Cicatricea mea de pe urma vaccinării reprezintă una dintre cele mai mari realizări colective ale omenirii, care a făcut ca această lume să fie un loc mult mai bun pentru noi toți. Poate fi dificil să apreciem prevenirea variolei în ziua de azi, când nu mai omoară și nu mai mutilează fără milă milioane de persoane. Au mai rămas doar puțini oameni care să poată descrie cum anume era să fii infectat cu variolă.

Iată cum a fost descrisă boala. Începe aparent inofensiv, cu o perioadă de incubatie de două săptămâni, când de obicei bolnavii nu-și dau seama că ar fi ceva semnificativ în neregulă. Apoi apar simptome asemănătoare cu cele ale gripei, fiind adesea prezente febra ridicată și durerile musculare, uneori însoțite de greață și vărsături care durează între două și patru zile¹²⁹. După aceea începe să se formeze o spuzeală, de regulă pe limbă și pe mucoasa bucală, nazală și cea din interiorul gâtului. După ce se mută pe suprafața feței, erupția se extinde pe brațe și picioare, în final ajungând până la țesutul delicat de pe mâini și labele picioarelor. După aproximativ patru zile, spuzeala lasă loc papulelor, pline cu un lichid tulbure și opac. Fiecare papulă e umflată și dureroasă, iar erupția acoperă victima infectată din cap până-n picioare. Cei infectați încep să emane un miros de carne în descompunere. Cam în a șasea zi, papulele devin pustule dure și încep să se simtă ca niște perle ascunse sub piele. Această etapă durează cam zece zile. În cele din urmă, pustulele încep să formeze coajă și apoi tot corpul e acoperit de cruste.

Nu toată lumea avea norocul să supraviețuiască. Moartea era dureroasă și nu venea deloc repede pentru cei cu pustule care nu se vindeau. Apăreau hemoragia și apoi lichefierea la nivelul organelor și țesuturilor interne, iar în final victima ajungea să arate ca și cum ar fi fost mumificată de vie. Acest proces oribil putea dura până la patru săptămâni.

Pentru cei care scăpau de moarte, după ce se vindeau pustulele acoperite de crustă, pielea rămânea distrusă și desfigurată de cicatricile mult temute, iar mulți dintre supraviețuitori își pierdeau și vederea. Pielea „ciupită” de variolă era ca un memento vizual, iar victimele ajungeau să fie evitate de cei din jurul lor. Singurul avantaj de care dispuneau supraviețuitorii era că aveau, în mod aproape cert, rezistență pe viață la reinfectare – deși, la vremea respectivă, nimeni nu înțelegea cu exactitate de ce.

Abia în 1973 a fost publicată prima imagine pixelată a unui anticorp: o proteină specializată produsă de organism pentru a lupta împotriva infecțiilor. Acești anticorpi au fost de importanță capitală pentru victoria noastră ulterioară în războiul împotriva variolei.

În 1980, OMS a declarat oficial că variola a fost eradicată¹³⁰. Omenirea putea în sfârșit să răsuflă ușurată, iar teama perpetuă putea lua sfârșit. Ca miliarde de alți oameni, și eu am fost cruțat de desfigurare și de moartea provocată de infecția cu variolă, datorită vaccinului din copilărie. Am fost unul dintre ultimii oameni de pe Pământ vaccinați în timpul eforturilor finale de eradicare a bolii.

Dar cum am ajuns noi aici și ce are de-a face variola cu femeile și cu superioritatea lor genetică? Am învins variola prin stimularea și apoi valorificarea forței latente a sistemului nostru imunitar, unul dintre cele mai sofisticate sisteme biologice din organismul uman. Așa

cum urmează să vedem în acest capitol, sunt foarte rare cazurile în care bărbații pot concura cu arsenalul imunitar aflat la dispoziția femeilor.

Marea poveste a realizării științifice incredibile de eradicare a variolei începe, de cele mai multe ori, cu o introducere despre un medic britanic din secolul al XVIII-lea, pe nume Edward Jenner¹³¹. Toți studenții la medicină sau microbiologie află, mai mult sau mai puțin, aceeași poveste despre părintele imunologiei: doctorul Jenner primește rolul principal de erou medical care apare brusc în scenă, descoperind cum poate preveni variola prin intermediul vaccinării.

Ceea ce l-a făcut pe Jenner faimos înainte de munca sa legată de vaccinare a fost studiul obiceiurilor de cuibărire ale unei păsări comune: cucul. Acesta își depune ouăle în cuibul unei alte păsări, debarasându-se de responsabilitățile parentale și pasându-le unui nou părinte care nu suspectează nimic. La vremea aceea, oamenii credeau că pasărea adultă mergea chiar mai departe în refuzul calității de părinte (în mod destul de crud), eliminând celelalte ouă și ceilalți pui din cuib, pentru a se asigura că propriii copii vor avea acces deplin la mâncarea și la resursele oferite de părintele-surogat, care nu realiza ce se întâmpla. Însă în urma unei observări atente, Jenner a descoperit că nu părinții cucii erau de vină, ci puiul de cuc era cel cu porniri criminale. Puiul de cuc scăpa urgent de toate celelalte ouă și de toți ceilalți pui, aruncându-i din cuib. Pentru cercetările asupra obiceiurilor cucilor¹³², Jenner a fost ales membru al Royal Society.***** Pe atunci, acesta era unul dintre cele mai mari onoruri care puteau fi oferite unui om de știință.

Există câteva povești referitoare la cum a ajuns Jenner să aibă ideea de a crea un vaccin pentru variolă¹³³. Una dintre versiuni spune că revelația s-a produs în timp ce Jenner încă se pregătea să devină medic de țară la Berkley, în Gloucestershire, unde a auzit o lăptăreasă spunând că ea nu ar mai putea face variolă, pentru că avusese deja varianta bolii care afecta vacile.

Atât variola vacii, cât și cea umană sunt cauzate de virusuri înrudite, dar totuși distincte¹³⁴.

Prima variantă a evoluat pentru a infecta vaci, iar a doua s-a specializat în infectarea oamenilor.***** Variola vacii era, la vremea respectivă, o boală ocupațională pentru oamenii care petreceau foarte mult timp în apropierea vitelor.

O altă versiune a aceleiași povești ne spune că doctorul Jenner avea o pacientă pe nume Sarah Nelmes, o lăptăreasă care dezvoltase o spuzeală ciudată pe mână. Având în vedere că văzuse multe asemenea infecții la femeile care mulgeau vaci, pătrunzător cum era, a pus diagnosticul de variola vacii. Auzind apoi de la Sarah că se considera imună la variolă după ce fusese infectată cu varianta mult mai blândă care apărea la vaci, Jenner a hotărât să testeze această idee.

Așa că Jenner l-a folosit pe James Phipps¹³⁵, fiul în vârstă de opt ani al grădinarului său, pentru a verifica dacă infecția cu variola vacii te protejează împotriva variolei umane.***** După ce a extras puroiul din mâna infectată a lui Sarah, Jenner l-a transferat la copil prin spargerea barierei naturale de protecție a pielii acestuia. După doar câteva zile, James s-a îmbolnăvit de variola vacii. Jenner încă nu demonstrase că recuperarea de pe urma variolei vacii oferea imunitate la variola umană. Pentru a-și testa mai departe teoria, ar fi trebuit să aștepte răbdător și să vadă dacă infecția cu variola vacii l-ar fi protejat pe James și împotriva variolei umane, atunci când ar fi fost expus în mod natural la aceasta. O altă metodă ar fi fost să îi injecteze direct lui James variolă umană, pentru a grăbi procesul. Jenner a ales cea de-a doua variantă. Din fericire, James a supraviețuit expunerii

inițiale la variola umană. Jenner și-a numit tehnica „vaccinare”, provenind de la latinescul *vaccinus*, adică „de la o vacă”.

Deși a fost ridiculizat, Jenner și-a continuat munca, repetând experimentul reușit al vaccinării și cu alți copii. Dar Jenner nu a fost ridiculizat doar la nivel personal. În 1796, principala publicație științifică a vremii, *Philosophical Transactions of the Royal Society*, i-a respins părintelui imunologiei publicarea articolului¹³⁶. Și nu a fost vorba de o greșeală, însuși președintele Royal Society, Sir Joseph Banks, a făcut onorurile, pe baza opiniilor formulate de doi referenți științifici care citiseră lucrarea lui Jenner și formulaseră comentarii negative.

În cele din urmă, Jenner și-a publicat lucrarea¹³⁷, intitulată *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire and Known by the Name of Cow Pox******. Lucrarea a fost publicată pe cont propriu în 1798.

Până la urmă, medicii și pacienții lor au început să înțeleagă beneficiile abordării lui Jenner pentru a preveni temuta variolă. În cele din urmă, acesta a primit chiar și burse din partea guvernului britanic, care au ajuns la valoarea totală de 30 000 de lire (sumă echivalentă cu peste 1 000 000 de dolari americani astăzi), pentru a-și continua munca științifică importantă¹³⁸. Însă Jenner nu s-a îmbogățit în urma descoperirii sale. Dimpotrivă: și-a construit o colibă lângă locuința sa, numită „Templul Vaccinării”, unde îi vaccina pe cei care nu își puteau permite să plătească procedura.

Așa cum corect a prognozat Jenner, la scurt timp după ce și-a publicat concluziile cercetărilor, „rezultatul final al acestei practici trebuie să fie anihilarea variolei, cea mai teribilă năpastă a speciei umane”.

În doar zece ani de la experimentele inițiale ale lui Jenner au fost vaccinați zeci de mii de oameni¹³⁹. Însă, ca multe alte povești despre geneza unor descoperiri științifice revoluționare, și aceasta are un început alternativ. Ceea ce nu mi s-a predat la facultate (și nici în cadrul vreunui alt curs medical) a fost rolul important jucat de Lady Mary Wortley Montagu în dezvoltarea vaccinului.

Lady Mary Montagu s-a născut pe 26 mai 1689, într-o familie de aristocrați¹⁴⁰. Ea a crescut la Londra, în stilul tipic pentru o femeie cu statutul ei. Însă Lady Montagu era departe de a fi tipică. Încă din copilărie, era evident pentru cei din jurul ei că avea o minte extraordinară de curioasă și de independentă.

Nu ar avea de ce să ne surprindă că o persoană cu un spirit neîmblânzit a respins categoric căsnicia aranjată de tatăl ei, marchizul de Dorchester. Alegându-și propriul drum în căsnicie, împotriva dorințelor tatălui ei, Lady Mary a fugit în 1712 cu Sir Edward Wortley Montagu.

Astfel, nu a schimbat doar traiectoria propriei sale vieți, ci poate și pe cea a întregii lumi.

La câțiva ani după ce s-a căsătorit, Lady Montagu a fost infectată cu variolă și s-a vindecat. De fiecare dată când se uita în oglindă, tenul ciupit reprezenta o amintire dureroasă a devastării cauzate de boală. În timpul bolii îi căzuseră și genele, care n-au mai crescut la loc.

La doar un an și jumătate după ce se vindecase, s-a îmbolnăvit și fratele ei, Will. Nu a fost la fel de norocos și a murit la scurt timp după ce se contaminase, la vârsta de 20 de ani.

La începutul anului 1717, Lady Montagu a părăsit Anglia și și-a urmat soțul la Constantinopol, unde acesta fusese de curând numit ambasador la Curtea otomană. Și-a îndreptat întreaga atenție asupra culturii locale, învățând să vorbească limbile greacă și

turcă. Din multele lucruri la care a asistat sau pe care le-a observat, i-a trezit interesul un obicei local, numit „grefare” sau Vctriolctrc” ^^^^ într-o scrisoare, Lady Montagu povestea următoarele:

Apropo de indispoziții, îți voi spune ceva care te va face să îți dorești să fii aici. Variola, atât de fatală și de generală în rândurile noastre, este complet inofensivă aici, datorită invenției numite grefare, care este termenul folosit de ei. Există un grup de femei în vârstă, care și-au luat asupra lor sarcina de a efectua operațiunea în fiecare toamnă, în luna lui septembrie, când au trecut căldurile cele mari. Oamenii își trimit de veste unul altuia pentru a vedea dacă are cineva de gând să facă variolă; se alcătuiesc grupuri în acest sens și, când se adună cu toții (de regulă 15 sau 16 cu totul), bătrâna apare cu o coajă de nucă plină cu o substanță conținând cel mai bun soi de variolă și te întreabă ce venă ai dori să-ți deschidă. Îți perforează apoi imediat vena oferită, cu un ac mare (care nu cauzează mai multă durere decât o zgârietură oarecare) și pune în interiorul venei cât de multă substanță poate lua pe vârful acului. Apoi îți oblojește mica rană cu o bucăică de coajă de nucă. De regulă se repetă același procedeu cu patru sau cinci vene¹⁴¹.

Ceea ce probabil nu știa Lady Montagu era că grefarea nu era originară din

Constantinopol¹⁴². Cu 200 de ani înainte de cele povestite de Lady Montagu, medicii chinezi își variolau deja pacienții cu pudră de pustule cicatrizate.

Descrierea grăitoare făcută de Lady Montagu poate suna familiar. Asta se datorează faptului că tehnica descrisă este de fapt același proces de vaccinare folosit de Jenner cu mulți ani mai târziu, cu o diferență foarte importantă - tehnica de vaccinare a lui Jenner presupunea infectarea oamenilor cu un material care conținea variola vacii, nu variolă umană. Folosirea variolei vacii era mult mai sigură decât a variolei umane.

Atât vaccinarea, cât și variolarea folosesc sistemul adaptiv de protecție al organismului uman, prin stimularea apărării imunitare necesare pentru a elimina agenții infecțioși, cum este cazul variolei. Și exact acesta este sistemul pe care femeile îl folosesc mai eficient decât bărbații în cursul vieții. Ideea care stă la baza vaccinării și a variolării este de a provoca o infecție mai blândă, pe care corpul o poate depăși și care determină un anumit nivel de imunitate protectoare. Atunci când sunt provocate din punct de vedere imunologic, femeile au abilitatea de a reacționa mai puternic decât bărbații pentru a depăși dificultățile induse prin imunizare¹⁴³.

Se pare că Lady Montagu a fost atât de atrasă de potențialul variolării de a împiedica infectarea, încât a plătit pentru efectuarea procedurii pentru fiul ei, Edward, în fața medicului ambasadei britanice, Charles Maitland. A funcționat, iar fiul său nu a suferit niciodată de variolă propriu-zisă.

Într-o scrisoare datată la scurt timp după inocularea fiului său, spunea: „Am destul spirit patriotic încât să fac un efort și să aduc în Anglia moda acestei invenții folositoare. Nici n-o să ezit să le scriu unora dintre medicii noștri în detaliu despre procedură, dacă aş cunoaște pe vreunul atât de plin de virtute încât să renunțe la o sursă considerabilă de venit, pentru binele omenirii”¹⁴⁴.

După ce s-a întors în Anglia, în aprilie 1721, Lady Montagu s-a ținut de cuvânt și a încercat să aducă variolarea în atenția concetățenilor ei, străduindu-se să stimuleze interesul cu privire la această tehnică. Fiind atât femeie, cât și o persoană care încerca să introducă o procedură medicală nouă și necunoscută provenită din Orient într-un sistem medical conservator care nu era la curent cu aceasta, nu avea să fie ușor. Nu ar trebui să ne

surprindă faptul că variolarea nu a fost adoptată de sistemul medical londonez pe cât de repede spera Lady Montagu.

Când la Londra a izbucnit, în 1721, o nouă epidemie de variolă, Lady Montagu a dorit ca și fiica sa în vârstă de patru ani, pe care o chema tot Mary, să fie variolată. L-a rugat pe Charles Maitland să efectueze procedura, așa cum văzuse cu ocazia inoculării fiului său la Constantinopol, cu câțiva ani înainte. Acesta a refuzat.

Atât pentru medicii de la vremea respectivă, cât și pentru mulți alții, e de înțeles că putea părea bizar să deschizi o venă sănătoasă pentru a pune în interior puroiul extras de la o persoană bolnavă de variolă. De asemenea, nici pentru Maitland, nici pentru altcineva nu era clar care era cea mai bună tehnică pentru această procedură. Ar trebui făcută o incizie pe o venă mare sau pe o venă mai mică? Cât puroi de la o persoană infectată cu variolă ar trebui folosit în timpul procedurii? Maitland nu era inconsecvent când s-a opus solicitării lui Lady Montagu de a-i variola fiica. Având în vedere pericolele inerente variolării - între 2 și 3 la sută dintre oameni făceau variolă fulminantă și mureau -, nu voia să fie responsabil pentru uciderea neintenționată a copilei.

Luând în considerare toate aceste incertitudini, e de înțeles că Maitland a fost mai mult decât rezervat cu privire la inocularea fetei, dar Lady Montagu a considerat că merita să încerce. Știa foarte bine care ar fi fost alternativele: să moară sau, în cel mai bun caz, să rămână desfigurată pe viață de pe urma variolei. Așa că l-a convins pe Maitland, care a efectuat până la urmă procedura în fața a doi martori. Fiica lui Lady Montagu nu a avut probleme după inoculare, iar interesul pentru variolare a început să crească - de data aceasta în rândurile familiei regale.

Maitland a primit o licență regală pentru a efectua o serie experimentală de variolări pe 9 august 1721¹⁴⁵. În Anglia secolului al XVIII-lea, pedeapsa capitală era încă în vigoare. Având acces la condamnații ajunși pe mâna călăului pentru infracțiuni aparent minore, Maitland se afla într-o situație unică - avea la dispoziție primii voluntari.

În schimbul posibilității de a evita execuția - asta, dacă erau destul de norocoși încât să supraviețuiască experimentului lui Maitland -, șase condamnați au fost supuși procedurii de variolare. Și au supraviețuit. Variolarea funcționa, exact așa cum prezisese Lady Montagu. Unul dintre condamnații inoculați a fost chiar adus în prezența unui pacient cu variolă simptomatic și contagios, pentru a se vedea dacă avea imunitate. Avea. Acest condamnat nu s-a îmbolnăvit, a scăpat de ștreang și a fost amnistiat, alături de ceilalți care acceptaseră procedura.

În pură manieră dickensiană, Maitland i-a variolat în continuare pe orfanii din parohia St. James, care, din fericire, au supraviețuit și ei. Având dovada că procedura este sigură și oferă protecție împotriva variolei, Maitland a primit permisiunea de a efectua procedura pentru Amelia și Caroline, cele două fiice ale prințesei de Wales. Ambii copii au supraviețuit. Cam în aceeași perioadă, în Philosophical Transactions of the Royal Society au apărut câteva articole care relatau experiențele clinice ale altor practicieni¹⁴⁶. Royal Society din Londra a primit și două scrisori, una în 1714, de la Emanuel Timoni, cealaltă de la Giacomo Pilarino, în 1716, care descriau același procedeu la care fusese martoră Lady Montagu la Istanbul. Totuși, atenția atrasă de variolarea copiilor din familia regală a fost cea care a reprezentat momentul-cheie pentru acceptarea procedurii pentru care se luptase cu disperare Lady Montagu.

Problemele au rămas însă, printre ele și riscul de a dezvolta o infecție propriu-zisă cu variolă de pe urma căreia puteai rămâne desfigurat sau chiar mai rău. În timp, unele dintre incertitudinile inițiale au fost depășite cu ajutorul unei tehnici mai noi, numite metoda suttoniană – care presupunea efectuarea unei incizii mai mici și administrarea unei cantități reduse de puroi. Folosind tehnica pusă la punct inițial de tatăl său, Daniel Sutton (care nu era nici medic și nici chirurg) a inoculat 22 000 de persoane între anii 1763 și 1766, doar trei dintre pacienți decedând¹⁴⁷. Această metodă rafinată a avut drept rezultat o rată evident și semnificativ mai scăzută a morbidității și a mortalității.*****

Revenind la Jenner și la cicatricea vaccinului de pe brațul meu, e ușor să ne dăm seama de ce era foarte avantajos să se folosească un virus diferit, dar înrudit cu variola. Variola vacii, care a evoluat pentru a infecta bovinele și nu oamenii, nu era nici pe departe la fel de periculoasă ca variola umană. Deci folosirea variolei vacii în locul variolei umane era un mare salt înainte. Chiar și un practician mai puțin priceput își putea vaccina pacienții fără să se teamă că risca să-i omoare.

Totuși, munca lui Jenner nu ar fi fost posibilă fără insistențele neobosite ale lui Lady Montagu. Și iată de ce: Jenner însuși fusese imunizat la variola umană în copilărie – altfel, e posibil ca el să nu fi supraviețuit suficient ca lumea să și-l amintească drept părintele a ceva. Ar fi putut avea aceeași soartă ca regele Ludovic al XV-lea al Franței, care a murit de variolă în 1774. Francezii se împotriveau cu tărie variolării. Așa cum a observat și un martor de la curtea franceză: „Aerul de la palat era infectat; mai mult de 50 de persoane au făcut variolă doar pentru că au zăbovit prin galeriile de la

Versailles, iar zece au murit”¹⁴⁸. După moartea lui Ludovic al XV-lea, i-a urmat la tron nepotul său, Ludovic al XVI-lea, împreună cu soția lui, Maria Antoaneta. Abia după Revoluția Franceză de la finele secolului al XVIII-lea, francezii au început, în sfârșit, să practice vaccinarea.

La vremea respectivă, englezii erau complet împotriva vaccinării și se opuneau noii proceduri propuse de Jenner. Nu era nici pe departe vorba de părinții îngrijorați care refuzau protecția mult mai bună oferită de vaccinare, ci de englezii care practicau variolarea și nu se îndurau să renunțe la o practică devenită sursă de venituri sigure. Atât vaccinarea, cât și variolarea necesită prezența unei părți specializate a sistemului imunitar, numită celula B. Așa cum am discutat deja, femeile dispun de celule B care produc anticorpi și în număr mai mare, și mai bine adaptați.

În fiecare moment al vieții noastre, producem noi tipuri de anticorpi. Celulele B care produc anticorpi folosesc receptori identici, poziționați pe suprafața lor, care au exact forma anticorpului pe care îl produc. Ele își îndeplinesc funcția, în mare parte, reacționând la o formă unică și specifică a imunogenului care le provoacă activarea. Celulele B poartă pe suprafața lor aproximativ 100 000 de copii identice ale acestui anticorp, ca niște antene aflate în așteptarea imunogenului care să se potrivească perfect¹⁴⁹. Acest imunogen le activează și ele încep să producă anticorpul necesar.

Așadar, dacă o celulă B întâlnește un imunogen și reușește să se lege de el suficient de bine – bingo! Acum, această celulă B începe să se dividă și să formeze celule-fiică. La 18-24 de ore de la activare, celula B și celulele-fiică vor începe să producă și să pompeze în circulație milioane de anticorpi identici.

E în vigoare și un sistem de meritocrație. Celulele B care au creat un anticorp eficient în eliminarea unui patogen sunt promovate și păstrate pentru cazul reapariției aceleiași infecții

microbiene. De aceea unele dintre celulele-fică sunt alese să devină celule de memorie care vor fi păstrate ani întregi, în eventualitatea unui contraatac.

Folosim acest sistem de fiecare dată când imunizăm o persoană. Este și motivul pentru care o imunizare poate oferi protecție ani întregi – uneori chiar și toată viața. Suntem mari colecționari de amintiri imunologice de la toate infecțiile noastre trecute. Prin vaccinare, încurajăm și permitem formarea amintirilor imunologice, fără să ne îmbolnăvim foarte tare. În cele mai multe cazuri, merită efortul.

Unele dintre aceste celule de memorie sau progeniturile lor pot fi de-o vârstă cu organismul. Fenomenul are legătură cu motivele pentru care se îmbolnăvesc atât de des copiii mici. Sistemul lor imunitar este încă în formare, la fel ca restul organismului. În timp, obțin suficientă experiență imunologică de pe urma micilor și uneori marilor obstacole microbiene ale vieții, astfel încât se creează un repertoriu imunologic destul de vast pentru a face față milioanele de potențiali microbi invadatori. Memoria imunologică ne permite să putem reacționa mai rapid și mai agresiv la orice amenințare – în special dacă e vorba de a doua rundă într-o confruntare virală sau bacteriană.

Memoria imunologică poate reprezenta diferența dintre viață și moarte. La fel ca și neuronii din creier care codează evenimentele trecute și abilitățile pe care ne bazăm pentru a supraviețui, și sistemul nostru imunitar folosește anticorpi adaptați invadatorilor, pentru a-i memora și a-i omorî pe loc dacă se întorc. Acesta se numește „răspunsul adaptiv” al sistemului imunitar, iar când vine vorba de memoria imunologică, structura genetică feminină nu uită niciodată. În comparație cu bărbații, femeile resimt, de regulă, mai multă durere și mai multe efecte secundare în urma vaccinării, dar acestea se datorează de fapt sistemelor lor imunitare superpregătite pentru a reacționa agresiv și în mod mai eficace la vaccin¹⁵⁰.

Chiar dacă majoritatea dintre noi ne naștem cu abilitatea de a ne crea proprii anticorpi, femeile se descurcă mult mai bine. Așa cum am subliniat, femeile sunt mai capabile decât bărbații să producă anticorpi care să se potrivească mai bine cu imunogenul, prin procedeul de hipermutație somatică în care celulele B trec prin mai multe cicluri de mutații genetice pentru a-și îmbunătăți performanțele. Alt aspect care diferențiază femeile de bărbați, din punct de vedere imunologic, este că celulele B de memorie (care produc anumiți anticorpi) rămân în organism mult mai mulți ani decât

în cazul bărbaților. Acesta este motivul pentru care femeile au tendința de a reacționa mult mai bine la vaccinuri. Celulele imunitare ale femeilor pur și simplu nu uită niciodată.

Ceea ce Lady Montagu nu avea cum să știe este că pot apărea diferențe între modul în care reacționează și memorează sistemele imunitare ale bărbaților și femeilor variolarea sau vaccinarea. Din punct de vedere imunologic, femeile atacă microbii mai puternic și mai rapid a doua oară.

Memoria imunologică este motivul pentru care Lady Montagu milita pentru variolare, chiar dacă, probabil, nu a înțeles la momentul respectiv toate detaliile biologice. Fără capacitatea înăscută a corpului de a produce anticorpi foarte specifici, nici vaccinarea și nici variolarea nu ar fi eficiente. Atunci când vine vorba de producerea și păstrarea anticorpilor, structura genetică feminină e cea care domină.

Din punct de vedere geografic, orașele Atlanta din statul american Georgia și Kolțovo din regiunea rusească Novosibirsk se află la o distanță imensă unul față de celălalt. Dar au ceva

în comun: în cele două orașe sunt păstrate ultimele două eșantioane ale virusului care provoacă variola¹⁵¹.

Din 1980, când Organizația Mondială a Sănătății a declarat că lumea scăpase complet de variolă, s-a vorbit mult, dar nu s-a făcut aproape nimic în privința distrugerii ultimelor eșantioane. Am reușit să realizăm ceva aparent imposibil: să scăpăm lumea întreagă de una dintre cele mai letale maladii virale din istorie. Însă, după toate prin câte am trecut din cauza variolei în decursul anilor, a fost dificil să ne luăm adio de la ea. Ca o cutie de pantofi cu amintiri din timpul unei relații din adolescență, de care nu ne îndurăm să ne despărțim, și în ziua de azi mai există mostre ale virusului, bine păzite departe de ochii lumii. Există motive foarte bune pentru reticența de a distruge eșantioanele. Nu se știe niciodată când se pot dovedi de folos, mai ales dacă ai nevoie să crezi un nou vaccin împotriva variolei.

Nu doar virusurile sunt puse la păstrare sub pază. Unele dintre propriile mele cercetări au implicat dezvoltarea unui tratament antibiotic pentru eventualitatea apariției unei arme patogene – mai exact *Yersinia pestis*, temuta cauză a Morții Negre sau a ciumei bubonice¹⁵². Mult mai letală chiar și decât variola, în forma pneumonică a ciumei acest microb poate omorî 90% dintre cei infectați. Potențialul letal al lui *Y. pestis* e amplificat, ca și pentru mulți alți patogeni de natură microbiană, de existența unei surse abundente de fier de proveniență biologică la gazdă¹⁵³. Structura genetică masculină tânără și de vârstă mijlocie deține adesea cele mai mari cantități de fier, care sunt stocate în corpul bărbaților; din moment ce, în mod normal, ei nu pierd fier nici prin menstruație și nici prin sarcină. Acest aspect poate fi un dezavantaj care îi diferențiază de femeii atunci când trebuie să contracareze microbii dependenți de fier cum ar fi *Y. pestis*.

În ciuda incredibilului său potențial letal, *Y. pestis* e surprinzător de sensibilă la antibioticele existente – dar asta în condițiile în care nu a fost transformată în armă biologică. În zilele noastre, e neașteptat de ușor să transformi un microb deja letal într-unul și mai letal. Dacă i se aduce o mică îmbunătățire la nivel de ADN, *Y. pestis* poate deveni complet imună la toate antibioticele disponibile în clipa de față. Dacă i se oferă lui *Y. pestis* abilitatea genetică de a obține mai rapid mai mult fier de la gazdă – prin intermediul tehnicilor de editare a ADN-ului –, bărbații, cu rezervele lor bogate de fier, pot fi expuși unui risc și mai mare¹⁵⁴.

Trebuie să ne pregătim pentru ideea că „moartea neagră” poate fi eliberată sub formă de armă biologică în orice moment și poate începe să ucidă fără șovăire milioane de oameni. De aceea este esențial să avem întotdeauna câțiva microbi *Y. pestis* în rezervă, astfel încât să îi putem modifica ADN-ul pentru a dezvolta și a testa noi medicamente cu care să o combatem. Medicamente pe care sperăm că nu vom avea niciodată nevoie să le folosim. Aceeași posibilitate există și pentru variolă. Virusul se poate sintetiza în laborator. După fuga în Occident a unor oameni de știință sovietici, în anii '80, am început să aflăm cum este transformată variola în arme biologice chiar mai puternice. Președintele rus Boris Elțin a recunoscut public abia în 1992 că Uniunea Sovietică a dispus într-adevăr de un amplu program de armament biologic ofensiv, care includea și producția de arme pe bază de antrax, variolă și ciumă.

Chiar și fără să existe un virus transformat în armă biologică, mai există și pericolul de a se dezgropa accidental rămășițe omenești de dată recentă purtătoare ale virusului sau mostre pierdute de țesut cu variolă, ceea ce ar elibera din nou virusul în lume. Cel mai bun mod de

a combate un asemenea virus e tot prin intermediul vaccinării, motiv pentru care respectivele eșantioane nu vor pleca nicăieri prea curând.

Cicatricea de pe brațul meu stâng a fost cauzată de reacția organismului la vaccinul cu virusul viu vaccinia, tulpina New York City Board of Health (NYCBH). Spre deosebire atât de vaccinul lui Jenner – care folosea virusul viu al variolei vacii –, cât și de vaccinul cu care am fost imunizat eu, majoritatea vaccinurilor din ziua de azi nu folosesc un virus viu. Pentru a reduce riscul apariției efectelor adverse, preferăm să folosim virusuri sau bacterii inactivate ori fragmente din acestea, care nu se pot multiplica și nu pot supraviețui. E mai sigur așa, dar stimularea sistemului imunitar pentru a reacționa la un vaccin care nu este atât de activ din punct de vedere biologic prezintă propriul set de provocări.

Pentru a depăși acest impas, vaccinurile moderne sunt adesea administrate împreună cu un adjuvant care stimulează răspunsul imunitar, declanșând un semnal de alarmă în organism și inițiind recrutarea celulelor imunitare. Acest adjuvant e parțial responsabil pentru durerea pe care o putem resimți în urma unei injecții și care poate fi mult mai pronunțată la femei datorită răspunsului lor imunitar superior.

Ulterior este faptul că putem produce absolut orice anticorp de care avem nevoie – chiar și unul care nu a mai existat niciodată la niciun alt om. Acesta e motivul pentru care vaccinarea funcționează atât de bine. Dar ce se întâmplă atunci când te naști fără capacitatea de a produce anticorpi?

Aproape toți oamenii care nu au capacitatea de a produce anticorpi sunt bărbați. Bărbații cu structură genetică XY născuți cu agamaglobulinemie X- linkată (XLA) prezintă o mutație pe o genă numită BTK, aflată pe cromozomul X, iar acest lucru înseamnă că, în corpul lor, nu există capacitatea de a produce anticorpi funcționali¹⁵⁵. La fel ca și în cazul discromatopsiei X-linkate, bărbații cu XLA se află în dezavantaj genetic, pentru că nu dispun de un alt cromozom X care să poată interveni în caz de nevoie.

Una dintre cele mai comune afecțiuni prezente la pacienții cu XLA în prima parte a vieții sunt infecțiile recurente ale urechii. Majoritatea acestor băieți sunt complet sănătoși în primele câteva luni de viață, pentru că încă mai dispun de anticorpii care le-au fost oferii pasiv prin intermediul placentei încă de pe vremea când se aflau în uter. Aceștia însă nu rezistă prea mult timp după naștere. Când anticorpii moșteniți se consumă, încep adevăratele probleme pentru acești băieți.

Tratamentul pentru XLA include injecții sau infuzii recurente, pe durata întregii vieți, cu gamaglobuline (un alt termen pentru anticorpi). Gamaglobulinele se donează și sunt colectate de la sute de persoane și puse la un loc. Ele sunt apoi infuzate sau injectate pacienților predominant de sex masculin.

Oamenii cu XLA sunt, de fapt, ținuți în viață de amintirile imunitare împrumutate de la cei care pot produce și dona anticorpi, dar acesta nu e singurul lucru care îi ține în viață. Motivul pentru care bărbații cu XLA pot supraviețui cu anticorpii donați este că ei încă dețin o parte funcțională a sistemului imunitar, numită imunitatea înăscută. Această parte a sistemului imunitar reprezintă prima reacție tipică a organismului la o invazie microbiană (sau la un grup de celule maligne care nu se comportă cum trebuie). Imunitatea înăscută include ceea ce numim apărările de barieră, așa cum sunt pielea și membranele mucoase, acea interfață cu mediul extern. Imunitatea înăscută are o natură generalistă – nu una specifică –, ceea ce este important, deoarece permite o reacție rapidă la factorii invadatori, fără să pună prea multe întrebări.

Imunitatea înăscută e asigurată de un grup de celule numite la nivel colectiv leucocite, care mai sunt cunoscute și sub denumirea de celule albe. Principalul cal de bătaie al imunității înăscute e un tip de leucocită numită neutrofilă. Din moment ce aceste celule sunt celule generaliste, ele folosesc receptori care recunosc tipare, numiți RRT. Atunci când sunt activați, receptori se comportă ca o alarmă de incendiu extraordinar de gălăgioasă – alertând restul celulelor din corp cu privire la iminența unei invazii microbiene.

Unii RRT – ca receptori toll-like TLR-7 și TLR-8 – se găsesc pe cromozomul X¹⁵⁶. Receptori toll-like stau la suprafața celulelor imunitare și sunt folosiți de acestea pentru a recunoaște materialele străine provenite de la microbii invadatori. Prezența a două versiuni diferite de TLR-7 și TLR-8 le oferă femeilor un avantaj în recunoașterea invadatorilor de natură microbială. Bărbații se află în dezavantaj, având câte o singură copie a fiecărei gene. Asta înseamnă că, încă de la bun început, femeile vor avea un avantaj imunologic cromozomial sinergie atunci când răspund unui microb care încearcă să invadeze și să se stabilească în corpul lor.

La doar câteva minute de la formarea breșei sau de la atac, neutrofilele ajung la fața locului, dornice de luptă. Neutrofilele mai pot să și ceară întăriri imunitare, recrutând alte celule să le vină în ajutor în mijlocul conflictului. Uneori există daune celulare colaterale pe măsură ce lupta continuă și celulele se lichefiază – devenind puroi.

Dintre toate miliardele de neutrofile care sunt produse zilnic în măduva osoasă, unele sunt eliberate în circulație, în vreme ce altele se îndreaptă către ficat și splină. În comparație cu alte celule din corp, neutrofilele nu trăiesc mult. Durata lor de viață poate varia de la două ore la câteva zile – dar, exact ca somonul din Oceanul Pacific, care înnoată împotriva curentului până își găsește locul de odihnă, la finalul scurtei lor vieți neutrofilele se întorc în măduva osoasă, unde își fac un fel de sepukku celular, după care sunt reciclate.

Avem o mulțime de celule neutrofile – măduva osoasă produce zilnic 50 de miliarde. Fiecare dintre ele folosește un cromozom X, ceea ce înseamnă că femeile dispun de mult mai multă diversitate genetică în organism. Toate neutrofilele din corpul unui bărbat folosesc exact același cromozom X.

Pentru femei, această diversitate de la nivelul neutrofilelor se menține și la nivelul altor celule, cum ar fi cele macrofage și celulele NK (natural killer), care muncesc din greu pentru a elimina celulele ce pot fi infectate cu virusuri sau care au devenit canceroase. Prezența ambelor ramuri ale sistemului imunitar – un răspuns înăscut și un răspuns adaptiv – care să funcționeze la nivel optim este crucială pentru supraviețuirea noastră. De unde știm asta? Din nefericire, am văzut ce se întâmplă atunci când cele două ramuri nu funcționează, în cazuri cum este cel al lui David Vetter, care a devenit cunoscut drept „băiatul din balon”¹⁵⁷. Doar pentru a putea supraviețui, David a fost nevoit să stea timp de 12 ani într-un mediu relativ lipsit de microbi.

Motivul pentru care era vorba de „băiatul” și nu de „fata” din balon a fost că David suferea de o afecțiune X-linkată numită imunodeficiență severă combinată (SCID). Aproape jumătate din cazurile de SCID sunt cauzate de mutații situate pe cromozomul X. Acesta este motivul pentru care trei sferturi dintre persoanele afectate de SCID sunt de sex masculin. Doctorii lui David au efectuat o transfuzie de măduvă osoasă, în încercarea de a-l trata. Măduva osoasă e plină de celule imunitare care pot combate infecțiile și se spera, în acest fel, ca David să poată fi vindecat. Din nefericire, David a murit din cauza unui limfom cauzat de

virusul Epstein-Barr – cel mai probabil introdus în mod accidental în corp în timpul transfuziei de măduvă osoasă.

Tulburarea genetică a lui David ne arată că, exact ca în cazul discromatopsiei X-linkate, bărbații pur și simplu nu au la dispoziție același

număr de alegeri genetice pe care le au femeile. Nu doar atât; atunci când vine vorba de bărbați și de genele prezente pe cromozomul X, poziția lor este deficitară în cazul în care ceva nu merge bine, cum se întâmplă adesea.

Pe măsură ce știința se obișnuiește cu ideea de superioritate genetică a răspunsului anticorpilor feminini, noile vaccinuri pe care le dezvoltăm vor trebui să ia în considerare această superioritate. Distincția poate presupune ca bărbații să primească o doză suplimentară la vaccinare sau o doză inițială mai mare decât femeile, pentru a fi protejați în egală măsură¹⁵⁸.

Dacă ești femeie și încerci să învingi o infecție sau o structură malignă, se poate dovedi că hiperactivitatea imunitară are avantajele sale. Dar această abilitate vine cu un preț destul de mare – unul pe care de obicei îl plătesc doar femeile.

Cu milioane de fani și un program de concerte încărcat, lucrurile mergeau destul de bine pentru megastarul Selena Gomez. Dar apoi, la doar 22 de ani, fosta vedetă a studiourilor Disney a observat dintr-odată că se simte foarte obosită. Aflată în mod constant, încă din copilărie, în lumina reflectoarelor și la scurt timp după ce încheiase o relație foarte vizibilă cu Justin Bieber, avea tot dreptul să își ia o pauză binemeritată. Au existat chiar și speculații potrivit cărora Gomez s-ar fi internat la o clinică de dezintoxicare.

Ceea ce nu știa nimeni la momentul acela era că Selena Gomez se lupta pentru viața ei. Organismul ei îi declarase război și o ucidea încet și metodic, celulă cu celulă. Nu era la dezintoxicare – ea se trata de fapt pentru o boală auto imună numită lupus eritematos sistemic (LES), cunoscută sub denumirea comună de lupus.

Gomez nu e singură. La nivel mondial, circa 5 000 000 de persoane suferă de această afecțiune, iar femeile duc aproape întreaga povară: ele reprezintă

90% din numărul total de cazuri diagnosticate¹⁵⁹.

Deși boala îi era cunoscută și lui Hipocrate, sub o altă denumire, lupusul a fost de fapt descris cu mai mult de 2 000 de ani în urmă. Se credea că boala, care lasă cicatrici faciale, ar fi primit denumirea în secolul al XIV-lea, de la cuvântul latinesc pentru lup; unele voci consideră că acest lucru se datorează eczemei distinctive care poate apărea la bolnavii de lupus și care este asemănătoare cu tiparul de culori de pe fața lupului. Alții consideră că și-a primit numele din cauza cicatricilor faciale care pot rezulta în urma unui anumit gen de lupus și care seamănă cu o mușcătură de lup vindecată.

Mai recent, multe persoane afectate de lupus au folosit metafore referitoare la lup pentru a descrie numeroasele simptome ale acestei boli autoimune distructive. Scriitoarea Flannery O'Connor, care a avut lupus, îl descria așa: „Mă tem că lupul e înăuntru și sfășie totul...”¹⁶⁰ în cele din urmă, O'Connor a pierdut lupta împotriva lupusului și a murit la vârsta de 39 de ani.

În cazul Selenei Gomez, celulele ei imunitare reacționau exagerat, atacându-le în mod eronat pe cele care funcționau normal și încercând să le ucidă. Mai mult decât atât, sistemul ei imunitar ultracritic a decis să-i atace rinichii și a comandat celulelor B să producă anticorpi adaptați special împotriva acestor organe, provocând astfel o complicație de multe ori fatală, numită nefrită lupică.

într-un timp foarte scurt, rinichii Selenei au cedat și și-au încetat activitatea. Când mai avea doar câteva săptămâni până să fie nevoită să recurgă la dializă, singura ei speranță era să primească un transplant de rinichi care, în mod miraculos, a și venit, din partea celei mai bune prietene a ei, Francia Raisa.

În prezent, există aproximativ 100 de boli autoimune diferite. National Institutes of Health (NIH) din Statele Unite estimează că aceste boli afectează în total peste 20 de milioane de americani, chiar dacă unele dintre ele sunt rare¹⁶¹. Per total, aceste afecțiuni sunt a treia cauză principală a morbidității și a mortalității în majoritatea țărilor dezvoltate din lume. Ceea ce au în comun e faptul că pot fi cronice și debilitante.

În cea mai mare parte, bolile autoimune afectează predominant femeile – peste 80% dintre persoanele diagnosticate sunt femei¹⁶². Având în vedere că reprezintă a cincea cauză principală a mortalității în rândul femeilor, bolile autoimune sunt departe de a fi benigne. Deci, dacă femeile sunt sexul puternic din punct de vedere genetic, de ce suferă ele în număr mai mare din cauza bolilor autoimune?

Inițial, oamenii de știință nu credeau că sistemul imunitar ar putea fi capabil să pornească un atac asupra lui însuși și că, drept urmare, ar face rău corpului. Care ar fi logica? Corpul să se atace pe sine însuși? Absurd.

În anul 1900, Paul Ehrlich, care a primit după câțiva ani premiul Nobel pentru medicină sau fiziologie pentru cercetările sale de pionierat în domeniul imunologiei¹⁶³, a numit această imposibilitate a sistemului imunitar de a se întoarce împotriva corpului drept „horror autotoxicus”. Chiar când făcea el această afirmație, au început să apară diverse informații care sugerau că exact așa ceva se întâmpla.

În anii '50 și '60 a existat mai mult consens, la nivel științific, cu privire la faptul că unele boli, cum ar fi scleroza multiplă și lupusul, erau de fapt autoimune. De asemenea, a devenit mai clar la vremea aceea că aceste boli erau mai răspândite la femei. Nimeni nu își putea imagina de ce ar apărea un asemenea dezechilibru. Mulți doctori și establishmentul medical compus în mare parte din bărbați au presupus că femeile erau doar mai vocale cu privire la durerea și disconfortul pe care le resimțeau de pe urma simptomelor bolilor autoimune cum ar fi sindromul Sjogren, artrita reumatoidă, boala tiroidiană autoimună, sclerodermia și miastenia gravis. Clinicienii erau de părere că bărbații sufereau în tăcere și că nu se prezentau la medic, motiv pentru care numărul cazurilor diagnosticate era redus. Se presupunea că, în cazul bolilor autoimune, nu exista o diferență numerică reală între sexe. Acum știm cu certitudine că nu așa stau lucrurile. Femeile suferă de boli autoimune într-o măsură disproporționat de mare față de bărbați. Ceea ce știm este că aproape toate bolile autoimune afectează în proporție mult mai mare femeile, indiferent de localizarea geografică la nivel global.

În mod normal, ne gândim la bolile autoimune ca parte din răspunsul adaptiv, vătămarea fiind cauzată de celulele B care atacă organismul prin crearea de autoanticorpi. În loc să urmărească și să atace un microb invadator, sistemul imunitar atacă în mod eronat organismul. Uneori, anticorpii vizează un receptor aflat pe suprafața unei celule, ceea ce îi blochează acțiunea – e ca și cum ai pune gumă de mestecat într-o încuietore, astfel încât cheia să nu mai funcționeze.

În alte cazuri, acești anticorpi pot vătăma direct celulele și, drept urmare, țesuturile (ceea ce se numește hipersensibilitate de tip II). În hipersensibilitatea de tip III, care e evidentă în lupus, autoanticorpii se leagă de autoantigene și formează complexe. În mod similar,

proteinele care se adună în complexe imune (un amestec de imunogeni și anticorpi) rămân blocate în canalele și vasele înguste ale corpului. Ca și cum nu ar fi fost destul de rău, aceste agregate de material celular și proteic rămân blocate în spații înguste, ceea ce generează inflamație și exacerbează situația, provocând durere și umflături. Probabil că asta i se întâmplă și Seleniei Gomez în timp ce aștepta cu disperare transplantul de rinichi salvator.

Costul agresivității imunologice a femeilor e un risc crescut pentru bolile autoimune. Un sistem imunitar care a evoluat pentru a o proteja pe Selena de microbi invadatori s-a dezis de scopul său și s-a întors împotriva ei. Eu cred că nivelul ridicat de autoimunitate înregistrat în cazul lui Gomez și care poate apărea la toate persoanele cu structură genetică feminină reprezintă atât costul, cât și rezultatul superiorității genetice a femeii.

Timusul este în primul rând un organ limfoid situat în piept, chiar sub gât. Pe lângă celulele B care produc anticorpii necesari în lupta cu patogenii¹⁶⁴, mai avem și celule T, care pot să atace în mod specific și chiar să omoare direct invadatorii.***** Timusul este locul în care ajung pentru a-și finaliza instrucția celulele T, care fac parte din răspunsul adaptiv al sistemului imunitar.

Celulele T iau naștere în măduva osoasă. Atunci când își încheie dezvoltarea în măduva osoasă, se îndreaptă spre timus pentru un nivel superior de educație imunologică. E o școală foarte exigentă. Majoritatea celulelor T nu mai ies de acolo - se consideră că doar aproximativ 1% dintre ele supraviețuiesc¹⁶⁵. Aceasta se datorează faptului că multe celule T consideră „șinele” - propriul nostru corp - drept corp străin și, dacă ar avea ocazia, ar iniția un atac.

Timusul are o contribuție incredibilă în viața noastră. Este organul care servește drept sistem educațional esențial pentru celulele T - fără de care acestea nu ar fi fost niciodată civilizate. Fără timus nu există viață. Dar timusul nu bate ca inima, nu e mare cum este ficatul și se micșorează pe măsură ce avansăm în vârstă, așa că nu ne gândim prea mult la el.

În special pentru femei, timusul e atât o mare binecuvântare, cât și o mare povară. E o binecuvântare pentru că celulele T aflate în timusul unei femei sunt transformate în asasini agresivi foarte bine antrenati. E o povară pentru că, mult prea des, aceleași abilități ucigașe sunt întoarse împotriva propriului organism. Cum anume se întâmplă asta?

Totul are de-a face cu o genă numită reglator de auto imunitate sau AIRE¹⁶⁶. Proteina produsă de gena AIRE activează mii de gene aflate în interiorul timusului. E ca un showroom celular cu componente de celule din inimă, plămâni, ficat și creier, toate reprezentate în interiorul timusului. Gene care, în mod normal, nu sunt niciodată exprimate în cadrul aceleiași celule sunt activate în același loc.

Procesul permite exprimarea în timus a unor componente celulare din întregul organism, unde acestea sunt prezentate celulelor T venite din măduva osoasă pentru ultima etapă a procesului de învățare. Dacă mecanismele de atac ale unei celule T recunosc ceva în showroomul din timus, aceasta primește comanda de a se sinucide.

Astfel, are loc o „beta-testare” a celulelor T, pentru a stabili dacă au potențialul de a reacționa la vreun element din organism. Acest mecanism complex se numește toleranță centrală și înseamnă că niciuna dintre celulele T autoreactive nu este eliberată din timus către periferia organismului.

Procesul are loc atât la bărbați, cât și la femei, dar există o diferență foarte importantă.

Femeile nu își folosesc gena AIRE în aceeași măsură ca și bărbații. De ce?

După pubertate, un estrogen numit estradiol inhibă gena AIRE, care devine mult mai puțin activă. Fără o genă AIRE activă, în showroomul din timus sunt reprezentate mai puține dintre genele din organism.

Deci de ce este atât de mare procentul femeilor al căror organism lansează atacuri imunologice împotriva sa?

La femei, unele celule T care ar primi, în mod normal, comanda de a-și înceta existența pentru că ar ataca negreșit corpul sunt cruțate și nu mor. Această lipsă de educare a celulelor T la femei înseamnă că mult mai multe asemenea celule supraviețuiesc și părăsesc timusul.

Costul deținerii unui sistem imunitar foarte activ duce la un fenomen înrudit cu un atac militar neintenționat asupra propriei tabere: organismul femeilor are uneori impresia că este victima unui atac microbial când de fapt nu este atacat.

Eu numesc acest fenomen „apărarea Scufița Roșie”. Dacă un microb este lupul și e deghizat în bunicuță, e mai bine să omori din când în când bunicuța decât să riști să fii păcălit de un lup deghizat în bunicuță. Unul dintre modurile în care corpurile noastre pun în practică această strategie este prin păstrarea unor celule T care pot să țintească propriile noastre celule și țesuturi. Aceste celule T sunt păstrate pentru cazul în care există un patogen care poate păcăli sistemul imunitar, deoarece pare a fi identic, deși nu este, cu o parte nativă a corpului.

Faptul că sistemul nostru imunitar poate pune în practică „apărarea Scufița Roșie” este crucial pentru combaterea microbilor care sunt experți în privința modificării aspectului exterior. Se întâmplă în fiecare anotimp cu diferitele tulpini ale gripei. Virusul gripal își schimbă în mod constant aspectul pentru a evita amintirile și apărările noastre imunitare, deci organismul nostru trebuie să fie permanent în alertă. De aceea chiar și o persoană care nu suferă de o boală autoimună are mereu câteva celule T care țintesc propriul corp. Este modul în care organismul se asigură că nu apare undeva un nou lup, deghizat în bunicuță, gata să atace.

Femeile fac acest lucru prin eliberarea unui procent mai mare de celule T care vor reacționa și vor ținti propriul organism. De aceea, celulele T ale persoanelor cu structură genetică feminină au mai multe șanse să atace ceva asemănător organismului – ca un lup ascuns – sau, în cazuri nefericite, chiar organismul. Abilitatea de a putea omorî lupi deghizați în bunicuță e un lucru bun. Câteodată însă celulele T ale femeilor omoară, din nefericire, o bunicuță nevinovată în locul lupului deghizat. Când acest lucru se întâmplă frecvent, se dezvoltă o boală autoimună, așa cum este lupusul.

Influențele hormonale pot fi și ele un motiv pentru care apar diferențe statistice atât de drastice între sexe după instalarea pubertății la fete, când crește nivelul hormonilor sexuali, cum este estrogenul. Deși se întâlnește rar înainte de pubertate, în cazul lupusului prepuberal numărul fetelor afectate este de două ori mai mare decât al băieților. După pubertate, proporția sare la nouă fete pentru fiecare băiat. Același tipar se poate observa nu doar în cazul lupusului, ci și în cazul sclerozei multiple.

Însă efectele estrogenului nu sunt foarte clare. Estrogenii pot avea efecte diferite în funcție de cantitatea prezentă în corp. Atunci când sunt prezenți în cantități mai mici, estrogenii pot stimula sistemul imunitar; în concentrații mai mari pot anula sau pot reprima un atac din partea sistemului imunitar.

La bărbați se întâmplă invers.

După pubertate, la băieți crește nivelul unei forme de testosteron numite dihidrotestosteron, ceea ce face gena AIRE să fie mult mai activă în timus. Pentru că gena AIRE este activată, celulele T ale persoanelor cu structură genetică masculină sunt supuse unei educații mult mai brutale și mai riguroase în showroomul din timus, spre deosebire de ceea ce se întâmplă la femei.

Mult mai multe dintre celulele T care ar fi recunoscut corpul sunt programate să fie eliminate, ceea ce acționează în favoarea lupului, pentru că un lup deghizat în bunicuță nu va fi atacat de o celulă T. Acesta este motivul pentru care celulele T sunt chiar mai tolerante la bărbați (din punct de vedere imunologic).

Dezavantajul pentru bărbați este că un număr mult mai mare de lupi deghizați în bunicuță scapă nedetecți, iar acesta e unul din motivele pentru care bărbații sunt mai slabi din punct de vedere imunologic. Este și motivul pentru care ei nu fac boli autoimune la același nivel ca femeile. Sistemul lor imunitar pur și simplu nu e la fel de exigent.

Există multe alte posibile cauze pentru prețul mare pe care-l plătesc femeile pentru superioritatea lor genetică. Studiile au arătat că pacienții de sex feminin care suferă de boli autoimune au tendința de a inactiva preponderent un anumit cromozom X. Inactivarea discriminatorie a unui anumit cromozom X în favoarea celuilalt, în showroomul din timus, poate determina celulele T ale unei femei să fie mai exigente față de propriul organism. Acest lucru poate duce la lipsa unei instruiți adecvate a celulei T față de cromozomul X slab reprezentat în glanda timus. Dacă există o activare discriminatorie în alte țesuturi sau organe ale corpului, poate avea loc un conflict, iar celulele T ar putea recunoaște celălalt cromozom ca entitate străină.

Ceea ce încă nu știm e dacă inactivarea discriminatorie a cromozomului X, care poate avea loc doar la persoanele cu structură genetică feminină, cauzează bolile autoimune sau este un efect al acestora¹⁶⁷. Există și posibilitatea ca unele gene să evite inactivarea ce are loc pe cromozomul X parțial inactivat, ceea ce poate, de asemenea, cauza probleme. Să ne amintim, înjur de 23% dintre genele aflate pe cromozomul X, pe care inițial le consideram a fi „tăcute”, nu sunt inactivate. Apoi, mai există și estrogenii care stimulează limfocitele să secrete citokine și să promoveze supraviețuirea celulelor T și a celulelor B autoreactive, care ajung să atace organismul. Atunci când vine vorba de diferențele dintre sistemele imunitare ale structurilor genetice masculine și feminine, intră în scenă multe mecanisme complexe și diferite.

Auto imunitatea sau autoreactivitatea e întotdeauna o provocare majoră pentru sistemul imunitar adaptiv, dar nu există numai vești negative pentru femei atunci când vine vorba de auto imunitate. Faptul că prezintă un risc mai mare pentru bolile autoimune le poate oferi femeilor un avantaj, și nu doar în ceea ce privește omorârea microbilor: celulele imunitare ale femeilor ar putea fi mai eficiente în combaterea cancerului.

În opinia mea, atacarea unei celule canceroase e o formă de auto imunitate. Femeile sunt mai rezistente și mai eficiente decât bărbații în lupta cu anumite tipuri de cancer, iar eu consider că aceasta e o extensie deosebit de importantă a privilegiului lor imunitar.

În decurs de milioane de ani, genele noastre au găsit soluții creative pentru a face celulele să lucreze pentru binele comun al corpului. Când trebuie să te vindeci după o tăietură, creșterea celulară trebuie să fie un proces foarte atent controlat. Există numeroase mecanisme de control diferite pentru creșterea celulară, iar acestea lucrează împreună pentru a menține toate celulele sub control. Totuși, cu cât trăim mai mult, cu atât devine

mai mare probabilitatea ca unul dintre aceste mecanisme de control al creșterii să fie afectat. Cancerul este rezultatul celulelor rebele care cresc în mod necontrolat. Acesta e motivul pentru care cancerul e adesea consecința inevitabilă a înaintării în vârstă. Bărbații prezintă un risc mai mare de a face cancer și un risc mai mare de a muri din cauza lui. Potrivit datelor compilate de Societatea Americană pentru Cancer, bărbații prezintă un risc cu 20% mai mare decât femeile de a face cancer și un risc cu 40% mai mare de a muri din cauza acestei boli¹⁶⁸. Cele mai recente informații privind numărul cazurilor noi publicate de Programul pentru supraveghere, epidemiologie și rezultate finale din cadrul Institutului Național pentru Cancer din Statele Unite ilustrează evident această discrepanță între sexe¹⁶⁹. Rezultă că numărul bărbaților îl depășește pe cel al femeilor din punctul de vedere al diagnosticării următoarelor tipuri de cancer: de vezică, de colon și rectal, de rinichi și renal-pelvic, de ficat, plămâni și bronhial, limfomul non-Hodgkin și cancerul de pancreas. Motivul pentru care bărbații sunt în general mai predispuși la cancer decât femeile nu se rezumă la factori comportamentali. Acest lucru este evident atunci când luăm în considerare faptul că predispoziția bărbaților de a dezvolta cancer este vizibilă și în privința celui mai comun tip de leucemie care afectează copiii, leucemia acută limfoblastică (LAL) – numărul băieților diagnosticați este mult mai mare decât al fetelor*****. Nu toate cancerurile dezvoltate pe organele comune femeilor și bărbaților sunt mai răspândite la bărbați. Unele canceruri, cum sunt cel la sân și cel tiroidian, sunt diagnosticate mai des la femei. Însă pentru alte tipuri de cancer, cum ar fi carcinomul cu celule renale, numărul bărbaților diagnosticați este dublu față de cel al femeilor. Acestea sunt rezultatele după ajustări în funcție de regiunea geografică, Produsul Intern Brut, factori de risc ce țin de mediu și chiar și consumul de tutun (în trecut, diferențele dintre bărbați și femei erau mai pronunțate, deoarece numărul bărbaților care fumau era mai mare decât al femeilor). În Statele Unite, aceste rezultate înseamnă, anual, cu 153 000 mai multe cazuri noi de cancer diagnosticate la bărbați față de femei.

Atunci cum reușesc alte animale longevive, așa cum sunt elefantul african și elefantul asiatic, să nu dezvolte cancer? Atât elefantul african, cât și cel asiatic dispun de copii multiple ale unei gene numite TP53¹⁷⁰. Când funcționează normal, gena TP53 este un reglator foarte important al creșterii celulare și o barieră esențială care nu permite multiplicarea celulelor maligne. Dacă inactivăm gena TP53, ne alegem cu o creștere celulară necontrolată.

Dacă ai două copii funcționale ale acestei gene, așa cum au majoritatea oamenilor, atunci ești chiar de două ori mai departe de acest eveniment nefericit. Pe de altă parte, dacă ești elefant, ai 20 de copii suplimentare de TP53, ceea ce înseamnă că ai multe copii de rezervă. Un elefant care încearcă să învingă cancerul are de unde alege.

Nu știm exact din ce motiv sau cum anume au moștenit elefanții atât de multe copii ale genei TP53, supresoare tumorală, sau dacă toate aceste copii sunt funcționale, dar probabil că are o legătură cu dimensiunea lor considerabilă și cu numărul impresionant de celule pe care le au – cam de 100 de ori mai multe decât oamenii.

Însă atunci când ai mai multe celule, unul din posibilele rezultate este cancerul. Cu cât ai mai multe celule, cu atât este mai mare posibilitatea ca una dintre ele să decidă să devină rebelă. E nevoie ca o singură celulă să înceapă să trăiască pentru binele personal pentru a dărâma întregul sistem compus din elemente interconectate. Aici poate fi de mare folos deținerea tuturor acestor copii

suplimentare ale genei TP53 în absolut fiecare celulă. Această genă se asigură că ordinea celulară se menține în toate milioanele de celule de-a lungul zecilor de ani de viață. Elefanții mai au și copii suplimentare ale unei gene numite LIF¹⁷¹, care este o prescurtare genetică pentru „factor inhibitor de leucemie”.***** Cuvântul-cheie este „inhibitor”, iar una dintre aceste copii ale genei LIF, numită LIF6, se menține fidelă numelui – la cererea genei TP53, sabotează mecanismele celulare ale oricărei celule rebele, ceea ce duce la moartea acesteia. E ca și cum ai avea un sistem de tratament al cancerului prin chimioterapie instalat de la bun început în corp și capabil să intre în funcțiune la cerere – ceea ce este bine dacă ești un elefant foarte mare care trăiește o viață lungă. Cu cât studiem mai mult animalele ca elefantul african și cel asiatic, cu atât vom afla mai multe despre cum putem trata mai eficient cancerul la oameni.

Acum, nici femeile și nici bărbații nu au copii multiple ale genelor TP53 sau LIF, dar femeile au într-adevăr un mod de a evita drumul tradițional către dezvoltarea cancerului. Femeile au gene EXITS¹⁷² (acronim pentru Escape from X-Inactivation Tumor-Suppressor)***** iar acestea se referă la cele șase gene supresoare tumorale care se regăsesc pe cromozomul X. În locul copiilor multiple ale genelor TP53 și LIF pe care le au elefanții, femeile cu structură genetică XX au mai multe copii funcționale ale genelor EXITS.

Atunci când acestea suferă mutații în cursul vieții unei persoane, există un risc semnificativ mai mare de dezvoltare a cancerului – în special la bărbați, deoarece au câte o singură copie a acestor gene în fiecare dintre celule. Astfel, bărbații se află la doar o genă distanță de dezvoltarea cancerului, atunci când aceste gene nu funcționează. Femeile au întotdeauna câte două copii ale acestor gene supresoare tumorale în fiecare celulă. Bărbații nu au gene EXITS, femeile au*****. În ceea ce privește prevenirea cancerului, femeile dispun de opțiuni.

Când femeile ajung să dezvolte cancer în organele care se regăsesc și la bărbați, acesta apare adesea mai târziu în cursul vieții și e mai puțin agresiv, în unele cazuri, studiile au arătat că femeile răspund chiar mai bine decât bărbații la tratamentul pentru cancer și au, per total, rate mai mari de supraviețuire. Însă prețul unei imunități crescute în fața cancerului este o rată mai crescută a aproape tuturor celorlalte boli autoimune.

Prima și a doua linie a inegalabilului sistem de apărare împotriva cancerului de care dispun femeile sunt compuse din prezența ambilor cromozomi X, care cooperează și împiedică împreună o celulă să devină rebelă, și dintr-un răspuns imunitar mult mai puternic pentru a omorî orice celulă care ajunge totuși în acest stadiu.

Așa cum un stat polițienesc înăbușă orice formă de opoziție din partea cetățenilor, și celulele femeilor sunt uneori puțin binevoitoare cu organismul – ele cauzează adesea vătămări debilitante din care rezultă o paletă largă de boli autoimune. Faptul că produc anticorpi mai buni și celule T mai agresive nu doar că le ajută pe femei să lupte mai eficient împotriva cancerului, dar le și asigură supraviețuirea și depășirea oricăror obstacole patogenice care le sunt puse în cale.

***** [Abia la 150 de ani după moartea lui Jenner a apărut prima dovadă foto care a confirmat teoria lui privind pornirile criminale ale puului de cuc. \(N.a.\)](#)

Atunci când ne gândim la viață și la moarte, la supraviețuire și la extincție, poate că merită plătit prețul pentru superimunitate.

***** Variola vacii și cea umană sunt cauzate de două orthopoxvirusuri diferite, dar înrudite. (N.a.)

***** încă mai au loc ample dezbateri cu privire la natura etică a folosirii subiecților umani în cadrul experimentelor medicale care au avut descoperită în câteva dintre comitatele din vestul Angliei. Îndeosebi în Gloucestershire. și cunoscută sub numele de variolă a vacii. (N.r.)

***** Termenul de variolare vine din latinescul varus. care înseamnă cos. Alți termeni cum ar fi grefare sau inoculare sunt sinonimi. (N.a.)

niar și (infectau și mureau. (N.a.)

***** Există multe tipuri diferite de celule T. Unele dintre ele atacă țintit celulele canceroase și celulele infectate cu virusuri. Potrivit unor cercetări de dată recentă, există și tipuri specializate de celule T, cum sunt celulele T, care ar putea fi capabile să ucidă direct bacteriile. (N.a.)

***** Nu toate tipurile de leucemie care se pot face în timpul copilăriei

afectează în mod predominant băieți. Tipurile mai puțin comune de

leucemie, cum ar fi leucemia acută mieloidă (LAM). afectează în mod egal fetele și băieții. (N.a.)

i TP53 de la elefanți,

încă nu este clar dacă toate copiile suplimentare ale Ț funcționale. (N.a.)

***** Printre acele gene care scapă de inactivarea de pe cromozomul X

care suprimă tumori: ATRX. CNKSR2. DDX3X. KDM5~KDM6A~și ~~ MAGEC3. (N.a.)

(NJL

)Starea de bine: De ce sănătatea femeilor nu este la fel cu sănătatea bărbaților

Practica medicală s-a dezvoltat pe baza cercetărilor efectuate în cea mai mare parte asupra celulelor masculine, a animalelor de sex masculin și a subiecților de gen masculin¹⁷³. Drept rezultat, în general știm mai multe despre bărbați în ceea ce privește factorii care determină sănătatea și bunăstarea. Din punct de vedere clinic, tratăm femeile exact la fel cum tratăm și bărbații, cu puține excepții.*****

Progresul realizat în abordarea diferențelor dintre cele două sexe în cadrul practicii clinice a fost foarte lent, în cea mai mare parte din cauza sistemului medical care nu a acordat atenție unicității cromozomiale profunde a persoanelor cu structură genetică feminină. Nu am înțeles că, în cazul femeilor, celulele pot coopera din punct de vedere genetic și că, de fapt, femeile dispun, în toate celulele, de puterea genetică a cromozomului X parțial inactivat. Mai există, desigur, și aspectul referitor la privilegiul imunitar genetic înăscut al femeilor, de unde rezultă că femeile sunt mai bine pregătite pentru a lupta atât împotriva infecțiilor, cât și împotriva cancerului. Deși acum știm că acest privilegiu are drept revers incidența crescută a bolilor autoimune, nu putem nega forța și adaptabilitatea inerente de care se bucură femeile din punct de vedere genetic datorită celor doi cromozomi X. Toate aceste diferențe esențiale au fost subestimate când a fost vorba de dezvoltarea, testarea și implementarea progreselor medicale.

Prima dată am descoperit cât de adâncă este această prăpastie când abia începusem dezvoltarea primului meu antibiotic împotriva supermicroorganismelor multidrog-rezistente, așa cum este Staphylococcus aureus rezistent la metilicină (MRSA). Cu ani înainte ca un cercetător să ajungă să testeze un medicament sau un tratament pe oameni, el este obligat,

de agenții guvernamentale asemenea FDA, să treacă printr-o etapă preclinică a cercetării. Aceasta implică adesea folosirea de celule și de animale nonumane pentru obținerea de dovezi care să arate că tratamentul propus este atât eficient, cât și sigur.

Când vorbim de metale, cum ar fi zincul și fierul¹⁷⁴, organismul masculin și cel feminin au nevoie de cantități diferite.***** Având în vedere că unii dintre compușii prezenți în antibioticul meu erau derivați de metale, voiam să aflu dacă ar exista diferențe experimentale între rezultatele obținute pe șoareci de sex masculin și șoareci de sex feminin.

Așa cum am sugerat și în introducere, problema era că nu puteam face rost prea ușor de șoareci de sex feminin. Am rămas șocat atunci când am descoperit că, în mod normal, se folosesc doar șoareci de sex masculin pentru acest tip de experimente inițiale privind modelele infecțioase.

E adevărat că FDA a publicat cu mult timp în urmă, în 1987, un document¹⁷⁵ cu îndrumări referitoare la folosirea animalelor de ambele sexe în testele clinice realizate de cercetătorii care solicită aprobarea pentru medicamente sau tratamente noi. Formularea din acel document era următoarea: „în studiile preclinice referitoare la siguranța produselor medicamentoase care urmează a fi folosite de către ambele sexe trebuie incluse animale de ambele sexe”¹⁷⁶. Singura problemă e că aceasta era mai degrabă o recomandare, nu o reglementare. Această sugestie particulară nu era obligatorie pentru aprobarea unui medicament de către FDA.

Am descoperit că, dacă doream să îmi asigur un număr egal de șoareci de sex masculin și de sex feminin pentru cercetările mele, eram, de fapt, nevoit să plasez o comandă specială pentru șoareci de sex feminin, deoarece majoritatea crescătorilor de animale de laborator nu aveau în stoc femele, înțelegând pentru prima dată cât era de neobișnuit să cer șoareci de sex feminin, am realizat că majoritatea colegilor mei pur și simplu foloseau șoareci de sex masculin pentru a-și efectua cercetările preclinice.

Comanda specială mi-ar fi amânat cu câteva luni data de începere a experimentului, decalând întregul proiect. Mi-aș dori să fi așteptat. Așa cum am descoperit după câțiva ani, când am inclus, în cele din urmă, atât femele, cât și masculi de șoareci în studiile preclinice, rezultatele experimentale obținute folosind doar masculi erau diferite. Iar diferența m-a obligat să

regândesc și să-mi refac unele dintre strategiile ulterioare de dezvoltare a medicamentelor.

Și dacă așa s-a întâmplat în cazul meu, atunci poate că și rezultatele obținute de alți cercetători care au folosit numai șoareci masculi pentru teste în primele etape ale dezvoltării medicamentelor au anticipat cu acuratețe rezultatele clinice doar în jumătate din cazuri.

E posibil ca nici includerea femelelor de șoareci în cercetările preclinice să nu rezolve în întregime problema. Majoritatea femelelor folosite în prezent au apărut drept rezultat al consangvinizării pe parcursul multor generații. Aceasta înseamnă că, spre deosebire de femei, care au doi cromozomi foarte diferiți în toate celulele lor, femelele șoarecilor, rezultate din consangvinizare, au doi cromozomi X identici (ceea ce le face, practic, aproape la fel cu șoarecii de sex masculin din punct de vedere genetic). Iar acest lucru înseamnă că șoarecii de sex feminin, rezultați din consangvinizare, nu prezintă aceeași diversitate genetică și nici nu beneficiază de pe urma cooperării genetice în același fel ca femeile sau

ca șoricioaicele care nu rezultă din consangvinizare. Deci, chiar dacă începem să folosim mai multe femele de șoareci în cadrul cercetărilor, tot va trebui să luăm în considerare această nuanță importantă.

Cercetările clinice au început abia recent să ia în calcul sexul genetic. Cercetările din anii '80 și '90 în vederea aprobării unor medicamente noi (primul pas într-un proces îndelungat și anevoios în vederea punerii pe piață) au arătat că, deși femeile erau incluse în testele clinice, erau subreprezentate numeric în multe dintre studii¹⁷⁷.

Această discrepanță a convins National Institutes of Health să ceară, în cele din urmă, în 1993, includerea femeilor în toate cercetările clinice finanțate de NIH¹⁷⁸. Cel mai recent studiu care a abordat subiectul reprezentării femeilor în testele clinice¹⁷⁹ a inclus 185 000 de participanți la teste clinice și nu s-au găsit dovezi ale unei subreprezentări semnificative a femeilor.

Acestea sunt vești bune – un pas important în direcția corectă. Însă cum majoritatea cercetărilor noastre medicale anterioare nu au luat în considerare diferențele dintre cele două sexe, mai avem foarte multe aspecte de perfecționat.

Chiar și cu includerea femeilor în testele clinice, când vine vorba de medicamente și de proceduri medicale, diferențele de sex și de gen nu au fost încă pe deplin clarificate de către toți cei implicați în cercetare. Dacă analizăm cererile de punere pe piață pentru medicamente noi înregistrate la FDA, spre exemplu, nu vom vedea recomandări specifice de dozaj diferențiate în funcție de sex. Asta în ciuda faptului că aceste medicamente sunt metabolizate și excretate în mod diferit de femei și bărbați.

Să luăm, spre exemplu, alcoolul. Etanolul este unul dintre cele mai comune droguri consumate recreațional la nivel mondial. În medie, femeile metabolizează alcoolul mult mai lent decât bărbații. Asta înseamnă că femeile, cu fiecare pahar băut, vor suferi mai mult de pe urma efectelor adverse ale consumului de alcool, în comparație cu bărbații.

Există multe alte exemple de metabolizare diferită a medicamentelor la cele două sexe. În timp ce studiam pentru a deveni medic, am fost învățat să prescriu aceeași doză pentru somniferul Ambien (zolpidem) atât pentru femei, cât și pentru bărbați. De ce aș fi discriminat între cele două sexe genetice cu privire la dozaj?

Se pare că, în acest caz, lipsa discriminării între cele două sexe genetice poate fi periculoasă. După mulți ani și după ce au fost prescrise milioane de rețete, au început să iasă la lumină informații potrivit cărora femeile erau mai sensibile decât bărbații la efectul de somnolență produs de Ambien. Până la urmă, acest lucru a dus la o reevaluare a siguranței medicamentului. Rezultatele au luat pe toată lumea prin surprindere.

În aprilie 2013, FDA a recunoscut în sfârșit că Ambien trebuie prescris în doze diferite în funcție de sex¹⁸⁰. Ceea ce majoritatea medicilor nu știau înainte de acest anunț era că femeile metabolizează mai lent decât bărbații medicamentele de acest tip. De aceea o femeie care ia doza de Ambien recomandată anterior se trezește a doua zi cu o senzație de lentoare și

amețeală, în vreme ce un bărbat care ia aceeași doză se trezește, de regulă, odihnit și înviorat. Drept urmare, FDA a redus doza recomandată pentru femei, de la 10 mg la 5 mg

Nu există nicio îndoială: organismul bărbaților și cel al femeilor pur și simplu absorb, distribuie, metabolizează și elimină medicamentele în mod diferit. Chiar și medicamentele

care se pot elibera fără prescripție medicală, așa cum este Tylenol (acetaminofen) spre exemplu, se elimină din organism la o viteză diferită la bărbați – cu aproximativ 22% mai repede¹⁸¹. În ciuda tuturor progreselor înregistrate în studierea genomului uman de la descifrarea structurii sale, care a avut loc la începutul secolului XXI, încă nu înțelegem traseele genetice subiacente care explică această divergență dintre cele două sexe genetice. Specialitatea care se ocupă de modul în care corpul uman gestionează medicamentele se numește farmacocinetică, iar cei care lucrează în acest domeniu știu deja de multă vreme că există diferențe semnificative între sexe. Fiecare dintre factorii farmacocinetici de mai sus (cum ar fi absorbția și eliminarea) pot fie să crească, fie să scadă nivelul unui medicament în corp, în funcție de sexul genetic al persoanei. Aceasta înseamnă că, pentru unul dintre sexe, o anumită doză dintr-un medicament poate deveni toxică sau otrăvitoare. Pe de altă parte, e posibil ca un medicament să fie eliminat atât de repede de unul dintre sexe, încât eficacitatea acestuia să fie redusă sau anulată cu totul.

Consecința determinării profilului preclinic de siguranță și eficacitate al unui medicament folosind doar celule și animale de sex masculin este că femeile prezintă un risc mai mare decât bărbații de a dezvolta o reacție adversă la anumite medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, în cursul testelor clinice pentru medicamente nu se ia mereu în considerare modul diferit în care sunt procesate acestea în organismul femeilor, pentru că sunt medicamente concepute pe baza informațiilor obținute în urma unor teste preclinice care au utilizat doar celule și animale de sex masculin¹⁸². Motivul pentru care testele nu includ și celule și animale de sex feminin este că agențiile care aprobă medicamentele – cum este FDA în Statele Unite – nu solicită acest lucru.

Ca urmare, capacitatea diferită a femeilor de a reacționa la anumite medicamente rămâne adesea netestată înainte ca acestea să le fie prescrise într-un test clinic sau după aprobare. Spre exemplu, un medicament pentru inimă poate pune în pericol viața unei femei, dacă ținem cont de faptul că ritmul cardiac al femeilor – modul în care bate inima și pune în mișcare sângele în corp – este sensibil la anumite medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală. Unele medicamente au fost scoase de pe piață tocmai din acest motiv, din cauza riscului crescut de aritmii fatale la femei (de exemplu, torsada vârfurilor). Dacă studiile și primele etape ale testelor clinice ar fi inclus un număr egal de femei și de bărbați, poate că aceste situații ar fi fost evitate.

Femeile au luat ani de zile medicamente antihistaminice precum Seldane (terfenadină) sau Propulsid (cisapridă) pentru tratarea refluxului acid pe timp de noapte fără să știe că, la fiecare pastilă pe care o luau, creștea riscul de apariție a unei aritmii¹⁸³, încă nu știm în ce măsură pot influența și alte medicamente funcționarea inimii la femei în acest mod distructiv.

Ca și în cazul alcoolului, știm că femeile au nevoie de mult mai mult timp pentru a elimina medicamentul pentru afecțiuni cardiace numit digoxină, spre exemplu, ceea ce se poate datora activității scăzute a enzimelor hepatice UDP-glucuronosiltransferaza la femei¹⁸⁴.

Aceste enzime descompun mulți dintre compușii toxici pe care îi consumăm și multe dintre medicamentele eliberate pe bază de rețetă medicală pe care le luăm.

În general, femeile au un colon transversal mult mai lung decât al bărbaților. Ele au, de asemenea, o motilitate gastrică și un tranzit intestinal mai lente, ceea ce înseamnă că tot ce mănâncă o femeie are nevoie de mai mult timp pentru a ajunge la celălalt capăt al tractului

digestiv și a fi eliminat. Asta înseamnă că femeile, practic, trebuie să aștepte mai mult timp după ce au mâncat înainte să ia un medicament care trebuie administrat pe stomacul gol, cum ar fi antialergicul Claritine (loratadină)¹⁸⁵. Această strategie ne asigură că stomacul este suficient de gol pentru a maximiza absorbția medicamentului.

Pentru a complica și mai mult lucrurile, există unele medicamente care funcționează numai în cazul femeilor și deloc pentru bărbați – unul dintre ele este Zelnorm (tegaserod)¹⁸⁶. Utilizarea sa a fost aprobată doar pentru femeile care suferă de sindrom de colon iritabil cu constipație (IBS-C), deoarece s-a descoperit că e inefficient pentru bărbați. Dacă Zelnorm ar fi fost testat pentru eficacitate înainte ca femeile să participe la cercetările clinice, beneficiile pentru femei ar fi rămas nedescoperite.

Iată încă un exemplu: la o întâlnire recentă a Comitetului Consultativ al NIH pentru cercetare în domeniul sănătății femeilor, Louise McCullough, cercetător specializat în studierea accidentelor vasculare cerebrale, a ajuns la concluzia uimitoare că obține rezultate denaturate în urma cercetărilor, deoarece celulele feminine și masculine de la șoarecii pe care îi folosea prezentau căi diferite de moarte ischemică¹⁸⁷. Aceasta înseamnă că, deși la nivel superficial celulele masculine și cele feminine păreau identice, ele mureau în moduri foarte diferite (o descoperire surprinzătoare, având în vedere că se considera, în mod eronat, că celulele masculine și cele feminine se comportau în același fel cu privire la viață și la moarte). Descoperirile lui McCullough i-au determinat pe cercetători să înceapă să își pună întrebări – dacă aceste celule nu mureau în același fel, atunci poate că și unele dintre celelalte procese celulare esențiale difereau. Astfel, ea a descoperit noi căi de cercetare medicală asupra unor aspecte dependente de diferențele dintre sexe care pot duce, într-un final, la tratamente mai eficiente atât pentru femei, cât și pentru bărbați.

Înțelegerea noastră asupra impactului medical colosal rezultat din diferențele dintre sexe e încă la început. Pe măsură ce încep să participe mai multe femei la testele clinice pentru noi tratamente medicamentoase și reevaluăm din acest punct de vedere experiența medicală acumulată deja, cunoștințele noastre vor spori cu siguranță.

Așa cum am învățat de-a lungul anilor, mai există multe de descoperit în ceea ce privește diferențele dintre sexe la nivelul anatomiei umane. Până în prezent, majoritatea oamenilor ar fi presupus că deja știm tot ce se poate ști despre anatomia corpului uman și, în mare parte, ar fi adevărat – dacă omenirea ar fi formată exclusiv din bărbați.

Am cunoscut-o pe Stephanie când eram în ultimul an la facultatea de medicină. Avea înjur de 45 de ani și își făcuse programare pentru ceea ce mi-a descris apoi ca fiind o problemă rușinoasă și de durată, care devenise și mai supărătoare după ce născuse primul copil. În ziua respectivă, treaba mea era să aflu cât mai multe despre istoricul medical al lui Stephanie, inclusiv simptomele curente.

Medicul ei de familie îi dăduse trimitere la un urolog specializat în proceduri de montare a bandetei uretrale. Fusese sfătuită să facă operație, deoarece avea simptome de incontinență urinară de stres – termenul medical folosit pentru pierderea neintenționată de urină care are loc atunci când vezica e supusă unei presiuni din diverse cauze cum ar fi tuse, râs sau strănut. Stephanie avea câteva nelămuriri referitoare la operație și la ce putea să se aștepte în urma ei.

I-am pus întrebările obișnuite de screening, referitoare la unele dintre elementele care provoacă scăpările de urină, elemente asociate în mod obișnuit cu incontinența de stres. A

răspuns negativ la majoritatea întrebărilor de pe lista mea. După ce am pus lista și mapa deoparte, am rugat-o pe Stephanie să îmi descrie exact ce anume i se întâmpla.

— Păi... nu se întâmplă de fiecare dată, dar se întâmplă doar în timp ce fac sex cu partenerul meu. Spre final, chiar înainte să am orgasm, am senzația că am nevoie să fac pipi și apoi se întâmplă. Și atunci când se întâmplă e totul foarte umed și neplăcut. Partenerul meu e înțelegător... nu pare să îl deranjeze, dar mă deranjează pe mine. Partea cea mai rea e că nu pot să mă controlez, mi-a spus ea.

Simptomele ei nu păreau să fie simptome ale incontinenței de stres și nu se asemănau cu nimic din cele trecute în chestionarul meu de internare¹⁸⁸. Femeile pot suferi de pierderi necontrolate de urină în timpul actului sexual (numite incontinență coitală), dar nu se asociază de regulă cu orgasmul, așa cum povestise Stephanie.

I-am prezentat unui chirurg cazul lui Stephanie și i-am povestit tot ce aflasem de la ea. El mi-a mulțumit pentru opinie și m-a informat că simptomele pentru incontinența urinară de stres se pot prezenta în nenumărate moduri.

Câteva luni mai târziu, am aflat că Stephanie a făcut până la urmă operația, dar că aceasta nu avusese succes. Nu a fost o surpriză, având în vedere că rata de „vindecare” pe termen scurt pentru această procedură nu e niciodată chiar de 100% - e mai realist să spunem că ajunge la circa 80%. Totuși, eu aveam o idee care nu-mi dădea pace - simțeam că în cazul lui Stephanie e vorba de altceva. Până la urmă s-a dovedit că adevărata „problemă” nu era incontinența, ci ejacularea feminină¹⁸⁹.

După cum vă pot confirma și eu, pe baza pregătirii și experienței clinice, medicina tradițională nu spune prea multe cu privire la acest aspect specific al anatomiei și sexualității feminine. Foarte rare sunt cazurile în care medicii învață ceva despre acest lucru în timpul pregătirii lor.

Însă cu mai mult de 1 500 sute de ani în urmă, atât Aristotel, cât și medicul Galen erau foarte conștienți de capacitatea femeilor de a produce o emisie de „fluid feminin”¹⁹⁰. Mulți dintre contemporanii lor erau și ei de părere că acesta era echivalentul spermei la bărbați și că din amestecul celor două rezulta o sarcină. Dar de unde provenea un asemenea fluid la femei?

De la prostata feminină, desigur. Nici această glandă nu este o descoperire de dată recentă. În secolul al XVII-lea, anatomistul și medicul olandez Reinier de Graaf a scris în detaliu despre anatomia aparatului genital feminin, după o serie de disecții meticuloase¹⁹¹. Lucrarea sa cuprindea și o descriere a ceea ce el a numit „prostata feminină”, pe care a comparat-o cu prostata masculină. De Graaf făcea chiar și distincția între fluidul care provenea de la prostata feminină și secrețiile vaginale care asigură lubrifierea în timpul actului sexual. De Graaf nu a fost singurul care a identificat acest atribut și această abilitate a anatomiei feminine. Englezul William Smellie, care a profesat medicina

în secolul al XVIII-lea, a descris ejacularea feminină ca fiind „un fluid provenit din prostată sau din glandele analoge” produs de femei¹⁹².

Cu toate acestea, gândirea medicală curentă a decis că Stephanie suferea de incontinență. Nimeni nici măcar nu și-a pus problema că ar exista o altă explicație clinică, iar această neînțelegere i se poate atribui ginecologului scoțian din secolul al XIX-lea Alexander Skene. Chiar și astăzi, manualele de anatomie clinică pe care se bazează atât profesorii, cât și

studenții din toată lumea prezintă o omisiune bătătoare la ochi sau, mai bine zis, o terminologie greșită.

Skene a identificat o glandă foarte mică, cu deschideri minuscule aflate de fiecare parte a uretrei, dar i-a scăpat un aspect important. Cu 200 de ani înaintea lui Skene, de Graaf descriesese exact aceeași glandă. De Graaf considera că aceasta eliberează fluid direct în uretră și, aspect deosebit de important, că era sursa ejaculării feminine. La facultate, nu am învățat despre lucrările lui de Graaf, în schimb am învățat despre Skene.

Dacă îl căutați pe Skene într-un manual de anatomie clinică din prezent¹⁹³, veți găsi măcar o pagină sau două dedicată „glandelor lui Skene” (și nu prostatei feminine). Deci, ceea ce încă numim glanda lui Skene este de fapt prostata feminină. Skene nu a înțeles prea bine funcția glandei pe care o descria și nu și-a dat seama că prostata feminină e înrudită cu prostata masculină din punct de vedere embriologic.

În anul 2001, Comisia Internațională Federativă pentru Terminologie Anatomică a schimbat în mod oficial numele „glandelor lui Skene” în „prostata feminină”¹⁹⁴. Nu toate femeile au observat dacă produc sau nu fluid la nivelul prostatei, dar un lucru e cert: fiecare persoană cu structură genetică feminină deține o asemenea glandă. Acum mai știm și că fluidul eliberat de unele femei poate conține antigenul specific prostatei (PSA) și fosfatază acidă a prostatei (PAP) – substanțe despre care se credea inițial că sunt produse doar de prostata masculină¹⁹⁵.

Totuși, în mod ciudat, multe manuale de medicină încă nu au fost corectate sau aduse la zi, pentru a reflecta schimbarea de denumire. Acesta este motivul pentru care unii medici presupun că incontinența coitală, eliberarea neintenționată de urină în timpul sexului, poate fi singura explicație pentru orice fluid străin eliberat în timpul excitației feminine.

În secolul XXI, Stephanie a fost tratată în baza unui model depășit de anatomie și fiziologie feminină, care datează din secolul al XIX-lea. În mod paradoxal, dacă medicina modernă ar fi folosit descrierea veche de 300 de ani a lui de Graaf cu privire la prostata feminină, simptomele lui Stephanie poate că nu ar fi fost considerate o boală și tratate în mod incorect prin intervenție chirurgicală.

Mai recent, experiența mea cu cazul lui Stephanie mi-a oferit indiciul necesar care m-a ajutat cu o altă pacientă, venită cu o problemă medicală aparent diferită. Samantha (41 ani) era o femeie sănătoasă, care a fost trimisă la noi de o altă clinică medicală, după ce făcuse consulturile și analizele extinse cuprinse în pachetul său business, oferit de noul angajator. Printre aceste rezultate se afla și unul inexplicabil.

Cu excepția episoadelor ocazionale de migrenă acută, pentru care lua medicamentul Treximet (sumatriptan și naproxen), Samantha era sănătoasă. Cu aproximativ șase luni înainte să fie trimisă la noi, îi fusese aplicat un sterilet hormonal, fără complicații.

Motivul pentru care ajunsese la noi era o eroare medicală produsă în timpul examinărilor și analizelor din pachetul ei de serviciu. Chiar și în cele mai bune sisteme de sănătate, tot pot avea loc erori medicale, de la unele minore la cele grave.

Când s-a prezentat la prima clinică, personalul medical a înregistrat-o, în mod greșit, ca fiind de sex masculin, având în vedere că Samantha se prezintă adesea sub numele de Sam. Eu știam deja din proprie experiență cât de des se poate întâmpla așa ceva, având în vedere că prenumele meu, Sharon, e destul de rar la bărbați. De câte ori mă duc la un medic nou pentru analizele uzuale, de cele mai multe ori personalul medical pregătește dinainte

camera pentru un examen ginecologic, ceea ce în cazul meu nu este necesar din punct de vedere medical.

Cum Samantha fusese înregistrată ca fiind de sex masculin în baza de date medicală a clinicii, a fost solicitat automat un set de teste de sânge pentru bărbați când au fost trimise probele la laborator. În mod surprinzător, rezultatele au arătat un nivel ridicat de PSA sau antigenul specific prostatei. Majoritatea medicilor consideră că un nivel al PSA sub 4,0 nanograme/mililitru este normal. Deși mai există și astăzi controverse cu privire la nivelul de PSA care să indice cancerul de prostată, un nivel de PSA de 43,2 ng/ml (acesta a fost rezultatul Samanthei) duce aproape imediat la recomandarea fermă pentru investigații imagistice și biopsie a prostatei. Asta s-ar fi întâmplat dacă Samantha ar fi fost bărbat, dar Samantha era femeie din punct de vedere genetic și, drept urmare, medicina modernă nu considera că ea ar avea prostată. Atunci de ce avea Samantha un nivel foarte ridicat de PSA?

Fără să existe o explicație reală pentru cum anume sau de ce ar avea ea un nivel ridicat de PSA, a fost trimisă să facă analize suplimentare.

Urologul la care am trimis-o era specializat în oncologie urologică¹⁹⁶. S-a descoperit că ea dezvoltase adenocarcinom al glandelor lui Skene, cunoscut și sub denumirea de cancer de prostată. Nivelul ei ridicat de PSA se datora faptului că Samantha avea de fapt un cancer care nu apare aproape niciodată la persoanele cu structură genetică feminină. Ulterior, ea a trecut printr-o intervenție chirurgicală, după care nivelul de PSA a revenit la normal.

Experiența mea cu Stephanie m-a învățat că femeile au prostată și că nu ar trebui să presupunem că nu au. Apoi, cazul Samanthei, deși extrem de rar, m-a învățat că existența prostatei poate duce și la apariția cancerului de prostată, chiar și la femei. Exact cum plecam înainte de la premisa că numai femeile pot avea cancer de sân, acum am ajuns să înțelegem că ambele sexe genetice pot fi afectate de cancerul de sân.

Erorile medicale nu duc aproape niciodată la ceva bun, însă în cazul Samanthei, din fericire, s-a terminat cu bine. Pentru că fusese inițial tratată ca fiind de sex masculin, și nu feminin, e foarte posibil ca eroarea să-i fi salvat viața. Speranța mea este că, pe măsură ce ne extindem cunoștințele referitoare la diferențele și la similaritățile dintre cele două sexe genetice, vom ajunge la o mai bună înțelegere a modului în care să le tratăm pe amândouă.

Înainte să mergem mai departe și să discutăm mai mult despre viitorul medicinei, trebuie să facem o scurtă călătorie în trecutul recent al acesteia, vizitând orașul Bologna. Vechile porticuri și pasarele acoperite au oferit adăpost și confort pietonilor Bolognei timp de peste 1 000 de ani. Orașul în sine a devenit o metropolă înfloritoare sub dominația romană, cu mai mult de 2 000 de ani în urmă. Astăzi, Bologna este cunoscută drept la dotta, la grassa și la rossa, care se traduc prin „înțeleapta”, datorită vechii universități, „grasa”, pentru că se spune că aici ar fi luat naștere mortadella, ragu și tortellini, și, în sfârșit, „roșia”, pentru culoarea cărămidzilor din turnurile, zidurile și palazzo-urile sale.

Pe măsură ce în oraș s-au mutat tot mai multe persoane și a crescut cererea de locuințe, în lipsa altor spații de construcție casele s-au extins efectiv în stradă. În cele din urmă, de aici au rezultat aproximativ 40 de kilometri de porticuri. Astăzi, acestea sunt adesea pline de mii de studenți care au venit din întreaga Italie pentru a studia la Universitatea din Bologna. Fondată în secolul al XI-lea, universitatea este cea mai veche instituție de învățământ superior din Occident care a funcționat neîntrerupt. Aici au studiat și au predat atât studenți, cât și profesori iluștri, printre ei numărându-se inventatorul radioului, Guglielmo Marconi, și poetul italian Durante degli Alighieri, cunoscut sub numele de Dante.

în timp ce treceam prin porticurile Bolognei, roșul-metalic al cărămizilor mi-a adus aminte de motivul pentru care mă aflam de fapt în Italia. Urma să țin o prelegere despre cercetările mele legate de rolul genetic pe care îl joacă fierul în dezvoltarea bolilor la oameni.

Mai exact, cercetările mele se concentraseră asupra unei boli puțin cunoscute la vremea aceea, numită hemocromatoză ereditară¹⁹⁷. Hemocromatoza face corpul să absoarbă prea mult fier din alimentație. Gena asociată cu hemocromatoza se numește HFE și se află pe cromozomul

6¹⁹⁸

Am început să mă ocup de hemocromatoză cu peste 20 de ani în urmă, iar la momentul respectiv medicina considera, în mare parte, că boala pe care o studiam era rară. Însă, deși pare o boală rară, efectele negative ale acestei afecțiuni genetice pot fi prevenite cu un tratament deja existent. Credeam atunci, și cred și acum, că popularizarea informațiilor despre hemocromatoză este importantă pentru persoanele care s-ar putea să nici nu știe că sunt afectate de această boală.

Acum știu că hemocromatoza este un „ucigaș silențios”. Este cauzată de una dintre cele mai comune mutații găsite la persoane cu origini vest- și nord-europene. Până la o treime dintre bărbați au cel puțin una dintre genele cu mutație, scrisă sub forma C282Y sau H63D. Pe măsură ce fierul se acumulează în organismul persoanelor afectate, stresul oxidativ induce un proces biologic dăunător, de „ruginire”. Cineva care suferă de o hemocromatoză netratată devine ca Omul de Tinichea – predispus la „ruginire” de la interior spre exterior. Acest proces afectează multe dintre articulații și se poate ajunge până la nevoia de operații de înlocuire a soldului. În cele din urmă, unele organe, cum ar fi ficatul și inima, devin mult prea deteriorate de hemocromatoză pentru a asigura menținerea vieții.

Surprinzător pentru unii este că, deși mutația nu este X-linkată, boala îi afectează preponderent pe bărbați. Aceasta se datorează faptului că majoritatea persoanelor cu structură genetică feminină elimină fier fie prin menstruație, fie prin sarcină – evenimente din timpul vieții care reduc în mod natural cantitatea de fier din sânge și din corp¹⁹⁹. Din acest motiv, majoritatea femeilor sunt protejate în mod natural de hemocromatoză. La femeile care ajung să sufere totuși de această boală debutul are loc de regulă după menopauză, atunci când excesul de fier nu se mai elimină prin sângele menstrual. Chiar și în ziua de azi, tratamentul pentru hemocromatoză presupune sesiuni regulate de flebotomie sau sângerare terapeutică, care este similară cu (dar mult mai sigură decât) lăsarea de sânge practică în mod comun cu secole în urmă prin incizii făcute în venă cu o lanțetă²⁰⁰.

În timp ce străbăteam porticurile Bolognei, îndreptându-mă spre sud prin Via dell'Archiginnasio, mi-a atras atenția imaginea unui „stâlp al frizerului” de pe un poster atârnat sub porticuri. Cu secole în urmă, stâlpul frizerului a fost primul simbol care indica locul unde ți se putea lua sânge la bărbieri sau chirurghi. E uimitor faptul că medicii din prezent tratează oamenii care suferă de hemocromatoză folosind o procedură care era disponibilă chiar pe această stradă cu sute de ani în urmă.

Tot gândindu-mă la sânge, am trecut, fără să-mi dau seama, pe lângă intrarea la Archiginnasio di Bologna și a trebuit să mă întorc. Când am ajuns acolo, am admirat poarta către ceea ce consideram că este atât trecutul, cât și viitorul medicinei. Mare parte din modul în care înțelegem medicina în prezent își are originea în disecțiile pe cadavre umane realizate în Bologna și în alte orașe italiene, cum este Padova. Această pasarelă modestă era

exact aceeași pe care pășiseră în fiecare zi mulți dintre titanii începuturilor medicinei în drumul lor spre muncă.

Am mers mai departe până la amfiteatrul de anatomie de la Archiginnasio, care găzduiește azi o reproducere a unei camere magnifice, construită inițial în anul 1637, unde veneau oameni din toată Europa ca să afle cele mai noi și mai avansate noțiuni de medicină din epocă. Amfiteatrul de anatomie original a fost distrus aproape în totalitate, în ultimele zile ale celui de-al Doilea Război Mondial, de o bombă lansată într-un raid aerian al forțelor aliate.

În varianta reconstruită, există o singură lespede de marmură în centrul amfiteatrului medieval. Acesta era locul unde erau făcute disecțiile, fără grabă și cu mare atenție, în timp ce privitorii curioși urmăreau transfigurați ce se întâmpla sub ochii lor.

Stând pe una din băncile așezate cu fața spre masa de anatomie, am fost uimit de cât de puțin s-au schimbat lucrurile. Cei vii încă au multe de învățat de la cei morți.

Au trecut ani întregi de când am lăsat în urmă sala de disecție unde am studiat inițial secretele corpului uman. În amfiteatrul meu de anatomie nu existau lambriuri din molid și nici o statuie impunătoare din secolul al XVII-lea a lui Apollo, suspendată de tavan ca să mă supravegheze în timp ce lucram. Podeaua din sala mea era acoperită cu linoleum de culoare crem și conținea un cadavru așezat pe un pat mobil din oțel inoxidabil, cu capul sprijinit de o bucată de lemn. Totuși, vederea din sala mea era mult mai impresionantă: linia de orizont a Manhattanului secolului XXI.

Arta secțiunii***** și studiul anatomiei umane nu s-au schimbat în mod fundamental odată cu trecerea anilor, deoarece nici corpul uman nu s-a schimbat. Însă modul în care sunt procurate cadavrele umane s-a schimbat foarte mult. În trecut, cadavrele nu erau donații făcute de cei vii din dorința de a contribui la studiul medical. Multe dintre cadavrele care erau disecate aici în public erau fie furate, fie obținute după execuția prin spânzurare sau decapitare. Deoarece erau executați mult mai mulți bărbați decât femei, existau mult mai multe cadavre de sex masculin pentru a fi disecate și studiate cu atenție.

Deși numărul femeilor executate era mult mai mic, și acestea ajungeau adesea pe masa de disecție, alături de femeile care mureau în urma complicațiilor asociate nașterii. Ceea ce e evident, în urma tuturor acestor studii anatomice, este că la vremea respectivă exista o fascinație cu privire la diferențele dintre sexe. Chiar se acorda o atenție sporită anatomiei sistemului reproducător feminin, în special uterului.

În unele orașele italiene, cum este Florența, au fost realizate și modele anatomice realiste și detaliate de bărbați, femei, bebeluși și fete. Aceste modele deconcertante – o combinație de țesut, os și ceară – permiteau observarea părților interioare ale corpului omenesc, în lipsa mirosului neplăcut al trupurilor intrate în descompunere. Multe dintre aceste modele de ceară încă se află expuse la Universitatea din Bologna.

În timpul vizitei mele, un anumit model de ceară mi-a atras în mod special atenția – cel al unei tinere femei însărcinate, numite Venerina, ceea ce înseamnă micuța Venus. Modelul a fost creat de Clemente Susini, un faimos artist florentin din secolul al XVIII-lea. Venerina este o replică foarte fidelă a unei tinere femei care a murit cu peste 200 de ani în urmă.

Dacă acceptăm că este o reprezentare a unei persoane care a trăit cu adevărat – și aceasta este opinia majorității –, atunci ea a avut cel mai probabil înălțimea de 1,45 m și a murit în timpul sarcinii, când era încă adolescentă.

Vederea Venerinei nu e pentru cei slabi de înger, dar, după moarte, are ceva de împărtășit celor care au răbdarea necesară pentru a studia cu atenție și pentru a învăța.

Femeia este întinsă pe spate, protejată de o vitrină de sticlă. Pereții abdominali și toracici ai Venerinei au fost concepuți pentru a putea fi îndepărtați, permițând astfel o disecție virtuală și dezasamblarea corpului pentru a se observa diferitele sale organe interne. Inima a fost lăsată în interiorul pieptului, dar a fost secționată pentru a expune ambele camere ventriculare. Însă, dacă te apropii de vitrina de sticlă și privești cu atenție, vei observa ceva neobișnuit în inima de ceară a Venerinei.

Ventriculele sau cavitățile inimii sale au aceeași grosime, ceea ce nu e normal la majoritatea oamenilor. Ventriculul stâng al inimii este de regulă mai gros, din moment ce trebuie să depună eforturi mai mari pentru a face față presiunii mai ridicate atunci când pompează sângele în artere. Motivul pentru care ventriculele Venerinei au aceeași grosime este și el prezent în model²⁰¹ – recreat cu fidelitate din ceară. Există un mic canal care leagă aorta de artera pulmonară. Astăzi, afecțiunea Venerinei este cunoscută sub numele de duet arterial persistent sau DAP, însemnând că acest canal, care este în mod normal prezent în timpul vieții intrauterine, rămâne deschis după naștere. Acum știm că această anomalie afectează de două ori mai multe femei decât bărbați, dar încă nu știm de ce. Din cauza canalului deschis, sângele arterial și cel venos se amestecă, iar presiunea din inimă se egalizează, explicând astfel de ce ventriculele Venerinei au grosimi anormale și de ce au dimensiuni egale. Și toate aceste lucruri pot fi aflate de la un model de ceară.

Nu aș fi avut la dispoziție un tablou atât de detaliat și cuprinzător în timpul cursului de disecție și anatomie pe care l-am urmat cu 200 de ani mai târziu fără ajutorul unei simulări computerizate. Atenția la detaliu pare să anime aceste modele și le face să pară foarte reale. Unele dintre ele par atât de pline de viață, încât aproape că mă aștept să iasă din vitrină și să mă urmărească până la hotel.

Pe măsură ce medicina s-a modernizat, n-am mai apreciat diferențele mai subtile și mai puțin subtile dintre cele două sexe, așa cum le-am putut observa la Bologna. Surprinderea acestor diferențe are consecințe de importanță vitală pentru practica medicală, care implică adesea inspectarea vizuală a unui pacient pentru semnele clasice de boală, așa cum sunt și cele ale Venerinei.

Studiile au arătat că există diferențe considerabile între abilitățile medicilor de a stabili un diagnostic corect doar în baza examinării vizuale²⁰². Uneori trebuie doar să știi după ce să te uiți. Să luăm drept exemplu melanomul malign. O examinare vizuală atentă și timpurie îi poate asigura pacientului cele mai bune șanse de supraviețuire. Melanomul malign e cel mai puțin comun tip de cancer de piele, dar este și cel mai letal, în special pentru bărbații mai în vârstă cu piele albă²⁰³. Pare logic – cu cât pigmentația pielii e mai slabă, cu atât este mai mare riscul de a suferi de pe urma efectelor negative ale razelor solare ultraviolete asupra ADN-ului. Totuși, acest lucru nu explică de ce bărbații sunt mai afectați decât femeile de melanomul malign.

Evitarea soarelui rămâne una dintre cele mai bune măsuri preventive împotriva melanomului. Pe vremea când studiam cartofi pe Altiplano în Peru, unde radiațiile UV erau cu 30% mai puternice decât la nivelul mării, încercam să nu uit să aplic cu conștiinciozitate cremă protectoare, să port mereu pălărie și să evit soarele în timpul orelor în care ardea cel mai tare, între 11 și 14. Din nefericire, nu se întâmplau foarte des toate trei în același timp. Ceea ce nu era tocmai bine, având în vedere că persoanele cu structură genetică masculină

nu doar că prezintă un risc mai mare să dezvolte melanomul, dar și riscul de prognostic nefavorabil este mai mare în cazul bărbaților decât al femeilor – și în cazul bărbaților șansele de vindecare sunt mult mai mici.

Cercetarea ne indică faptul că melanomul nu depinde doar de biologia genetică, depinde și de comportament. De aceea diferă localizarea melanomului la cele două sexe²⁰⁴ – pe spate și pe trunchi la bărbați, pe partea inferioară a picioarelor pentru femei. Oamenii urmează în general moda vremii lor, ceea ce înseamnă purtarea unor haine care expun anumite părți ale corpului mai mult decât pe altele. Probabil că așa se explică variația în poziționarea melanomului pe corpurile bărbaților și ale femeilor. Până la urmă, radiația UV datorată expunerii la soare este cel mai important factor de risc natural în cazul melanomului.

Există multe influențe comportamentale, astfel că este greu să surprindem motivul exact al diferențelor existente între cele două sexe atunci când vine vorba de incidența melanomului și șansele de vindecare. Ceea ce știm este că privilegiul imunitar al femeilor e unul dintre cele mai semnificative motive pentru care acestea au un avantaj atât în blocarea evoluției cancerului de piele, cât și în combaterea lui.

Melanomul nu este singurul tip de cancer în cazul căruia putem observa diferențe de prevalență și succes al tratamentului între sexe. Așa cum am menționat mai sus, cancerul colorectal este mai comun la bărbați²⁰⁵. Când femeile ajung să dezvolte acest tip de cancer, el se situează adesea în partea dreaptă a colonului, spre deosebire de bărbați, la care se situează de regulă în partea stângă. Nu știm care este motivul, dar diferența are implicații foarte vizibile. Polipii care ajung să se dezvolte în colonul femeilor se plasează, de regulă, mult mai sus și scapă adesea nesesizați în timpul sigmoidoscopiei. În plus, femeile sunt de obicei diagnosticate cu cancer colorectal cam cu cinci ani mai târziu decât bărbații. De aceea poate fi mai util pentru femei decât pentru bărbați să continue screeningul prin colonoscopie mai târziu în viață pentru a detecta cancerul de colon situat pe partea dreaptă. O altă diferență între sexe, pe care încă o mai cercetăm, este dezvoltarea cancerului pulmonar atât la bărbați, cât și la femeile care nu fumează. Din motive încă necunoscute, femeile nefumătoare au un risc mult mai mare de a dezvolta cancer la plămâni în comparație cu bărbații nefumători. În cazul fumătorilor de ambele sexe, bărbații par a fi cei predispuși să dezvolte cancer pulmonar în mai mare măsură decât femeile. Pe scurt, de câte ori privim în interiorul corpului uman, vedem că organele femeilor și ale bărbaților se comportă diferit. Asemenea diferențe între sexe nu ar trebui să ne surprindă, dacă luăm în considerare faptul că fiecare dintre celulele noastre are un anumit sex, ceea ce înseamnă că și țesuturile, organele și corpurile sunt compuse din celule care au și ele un anumit sex genetic.

Medicina rareori acordă atenție faptului că același tip de leziune poate afecta cele două sexe în mod disproporționat. Începem să realizăm că traumatismele cerebrale (TC) sunt un exemplu ilustrativ pentru acest fapt²⁰⁶. Un TC e cauzat de o lovitură, o zdruncinătură sau un șoc primit la nivelul capului, care afectează sau modifică funcționarea creierului. De asemenea, poate fi cauzat și de o accelerare sau de o decelerare care determină un impact între creierul gelatinos și craniu. Mișcările puternice bruște pot și ele să inițieze forțe de forfecare capabile să distrugă arhitectura delicată a creierului.

Dar nu toate traumatismele cerebrale sunt la fel. Ele pot avea loc ca rezultat al mai multor tipuri de accidentări, de la comotii minore, considerate TC de gravitate medie, până la

traumatisme craniene care pun în pericol viața și care necesită intervenție medicală imediată.

Așa s-a întâmplat și cu unul dintre cei mai vechi și mai longevivi campioni din lumea boxului, canadianul Adonis Stevenson, care a suferit un traumatism în timpul unui meci în care își apăra titlul, în decembrie 2018. În timpul rundei a 11-a a confruntării cu Oleksandr Gvozdiuk, Stevenson a primit mai multe lovituri puternice în cap, care l-au doborât. A făcut mari eforturi pentru a se ridica, dar s-a împlicat. Era evident că era ceva în neregulă. În lipsa unei intervenții chirurgicale de urgență și a asistenței postoperatorii, majoritatea doctorilor consideră că Stevenson ar fi murit cu siguranță.

Nu toți cei care suferă un traumatism cranian își dau seama pe loc. Uneori, efectele se pot manifesta după ani de zile și pot genera atât schimbări de personalitate, cât și modificări în modul de funcționare a creierului. În alte cazuri, efectele traumatismelor cerebrale sunt atât de evidente, încât chiar și o persoană care privește la televizor în direct poate observa cu ușurință gravitatea lor.

Majoritatea oamenilor care suferă traumatisme craniene în zilele noastre sunt bărbați. Abia acum începem să ne dăm mai bine seama de efectele pe termen lung pe care le au traumatismele cerebrale asupra femeilor, iar rezultatele sunt îngrijorătoare. Studiile realizate în domenii sportive cu reguli similare atât pentru femei, cât și pentru bărbați²⁰⁷ – cum sunt baschetul și fotbalul – arată că femeile nu doar că suferă mai multe traumatisme decât bărbații, dar și că auză simptome mai grave pe termen lung.

În plus, proporțiile fizice ale capului și gâtului diferă, în medie, între cele două sexe – femeile au parte de o accelerare unghiulară mai puternică a capului atunci când sunt lovite –, de unde rezultă mereu traumatisme cranio-cerebrale mult mai grave²⁰⁸.

Lorena, una dintre paciențele mele, mi-a arătat în mod nemijlocit ce rol poate juca un traumatism cerebral în schimbarea cursului vieții unei persoane. Când am întâlnit-o pentru prima oară, Lorena stătea întinsă pe spate, îmbrăcată într-o salopetă portocalie și cu mâinile legate cu câtușe de patul de spital. S-a uitat la mine cu dispreț când am intrat în cameră. „Du-te naibii!” au fost singurele cuvinte pe care mi le-a adresat.

Am inspirat adânc. Pe atunci mă aflu în cel de-al patrulea an de rezidențiat și încheiam ultimul stagiul de medicină internă la un spital din New York. Conducerea îmi repartizase cazul Lorenei, iar eu eram responsabil pentru îngrijirea ei. Salonul în care se afla era slab luminat și, când m-am apropiat, am observat că avea fața destul de palidă și părul epuizat. Am sesizat o strălucire metalică dinspre picioare și am înțeles că avea și picioarele încâtușate.

Până atunci, nu mai tratasem pe nimeni aflat în sistemul penitenciar și nu eram sigur ce implicase istoricul ei medical până în momentul în care a ajuns la spital, într-o dimineață friguroasă de februarie, însoțită de doi gardieni înarmați. Potrivit fișei medicale, fusese adusă la spital pentru că leșinase de două ori în ultimele două săptămâni.

Istoricul ei medical arăta că suferea de ceea ce se presupunea a fi scurgeri menstruale foarte abundente. Acestea începuseră cu trei săptămâni în urmă și încă nu se oprise, ceea ce evident că nu era normal. Am încercat să vorbesc cu Lorena despre simptomele ei, dar în afară de salutul puțin entuziast de la început nu a spus mare lucru. Având în vedere felul în care se prezenta din punct de vedere medical, eram destul de îngrijorat.

Am terminat raportul medical pentru întâlnirea noastră inițială și am solicitat analize de sânge, câteva investigații imagistice de bază și un consult ginecologic, pentru a încerca să clarificăm de ce sângera atât de abundent.

Mai era un singur alt aspect semnificativ în istoricul medical al Lorenei – un traumatism cerebral sever suferit în timpul unui meci de lacrosse în liceu. După acest traumatism, familia și apropiații au semnalat modificări profunde de personalitate și dificultăți personale. Însă cum traumatismul se produsese în adolescență, nu l-am considerat relevant pentru situația care o adusese la camera de gardă.

Explicația pentru hemoragia Lorenei a venit a doua zi. Avertizat de pager, am telefonat la spital – era rezidentul de la ginecologie, care mi-a spus că motivul pentru sângerarea continuă a Lorenei părea să fie un cancer ginecologic într-un stadiu foarte avansat, probabil cancer cervical în stadiul IV. Medicul rezident nu putea să confirme suspiciunile, deoarece Lorena refuzase să i se facă biopsie sau să fie examinată suplimentar.

Cât încă vorbeam cu rezidentul de la secția de ginecologie, pagerul a sunat din nou. Am recunoscut numărul – era un mesaj urgent de la laboratorul spitalului. Am încheiat prima convorbire și am format numărul de la laborator. Mi-a răspuns un tehnician, care mi-a spus scurt și la obiect: „Pacientul cu numărul XX din probele lucrate azi-dimineață: nivel al hemoglobinei critic la 5 g/dl”. Mi-a închis. Lorena era în pericol.

Nivelul hemoglobinei arată capacitatea corpului de a transporta din exterior către celule oxigenul ce întreține viața. Dacă această capacitate dispare sau se diminuează dincolo de un anumit nivel, pacientul se sufocă de la interior spre exterior, celulă cu celulă. Este una dintre rarele situații în care medicina generală chiar ia în calcul diferențele dintre sexele genetice. La femei, un nivel sub 12 g/dl este asociat cu anemia²⁰⁹. Pentru bărbați, nivelul e puțin mai ridicat – 13 g/dl. Un nivel sub 6 sau 7 g/dl pentru oricare dintre cele două sexe impune, de regulă, o transfuzie imediată de sânge.

Acestea erau lucrurile la care mă gândeam cât urcam cu liftul la etajul unde se afla rezerva Lorenei. Fără permisiunea ei, n-aveam cum să-i facem transfuzia de sânge de care avea în mod clar nevoie. Iar fără această transfuzie viața ei ar fi fost în pericol.

Auzisem de la una dintre asistentele care o îngrijeau pe Lorena că îi plăcea Cola light, așa că m-am oprit la un automat în drum spre camera ei. Poate că această ofertă de pace ar fi ajutat. Din fericire, după ce am discutat despre importanța transfuziei și apoi a biopsiei, Lorena a acceptat să le facă pe amândouă. Am plecat din salonul ei cu moralul ceva mai ridicat în urma acestei mici victorii – măcar acum știam că va face transfuzia și va scăpa de pericolul imediat.

După ce am făcut aranjamentele pentru transfuzie, m-am ocupat și de ceilalți pacienți pe care îi aveam în ziua respectivă. O oră mai târziu, iar mi-a sunat pagerul. Era un mesaj de la asistenta care se ocupa de Lorena.

— Tocmai a refuzat transfuzia și mi-a amenințat personalul. Anulăm procedura.

Am întrebat-o pe asistentă dacă Lorena încă sângera. Mi-a răspuns afirmativ.

— Ăsta nu-i un semn bun. Lasă-mă să vorbesc cu ea din nou... Poate reușesc s-o fac să se răzgândească. Vin acum.

Având în vedere că hemoragia nu se oprise, probabil că nivelul hemoglobinei scădea și mai mult. I-am explicat din nou motivele medicale pentru care avea nevoie de ajutor și riscurile la care se expunea dacă refuza acest ajutor. Lorena s-a calmat și și-a dat din nou consimțământul pentru transfuzie.

Am evitat dezastrul. Cel puțin, așa credeam. După numai jumătate de oră, mi-a sunat din nou pagerul. Era asistenta care se ocupa de Lorena.

— Iar refuză transfuzia. Vrei să te întorci ca să mai vorbești cu ea?

M-am întors în salonul ei și mi-am expus din nou punctul de vedere. Lorena părea să fie convinsă și a fost de acord cu transfuzia a treia oară, după care a refuzat-o din nou la doar câteva minute după ce am plecat din salon.

M-am întors iarăși în rezerva ei.

— Lorena, nu mai putem continua așa. Tu pierzi în continuare sânge, iar fără această transfuzie îți pui viața în mare pericol, am spus eu. Tura mea urmează să se termine și vreau să plec știind că ești în afara pericolului. Colegii mei așteaptă afară cu o pungă de sânge care îți poate salva viața. După ce părăsește banca de sânge nu mai putem să o ducem înapoi, din motive de siguranță. Pentru că ai grupa 0 cu rh negativ poți primi doar sânge grupa 0 cu rh negativ. Asta e o grupă de sânge rară, deci dacă o să refuzi din nou transfuzia, gândește-te că acel sânge ar fi putut să ajute o altă persoană.

A rămas tăcută cât timp a cântărit ce-i spusese, apoi a spus pe un ton controlat și scăzut:

— Bine. O fac pe bune de data asta.

După toate acestea, am făcut pregătirile necesare pentru transfuzie. Nu a avut loc niciodată.

Tocmai plecam de la spital când am auzit cum se anunță în difuzoare codul albastru. Am fugit înapoi în rezerva Lorenei. Aparatura pentru resuscitare era deja instalată, iar șeful echipei dădea instrucțiuni. Un membru al echipei de intervenție efectua compresii toracice, iar un altul se străduia să-i monteze branula.

Decesul Lorenei a fost pronunțat la scurt timp după acestea.

Acum știm fără echivoc că traumele fizice pot afecta creierul în multiple moduri, iar efectele se pot resimți pe durata întregii vieți. Cea mai probabilă explicație pentru schimbările de personalitate suferite de Lorena era că acestea erau o consecință directă a traumei cerebrale suferite. Încă nu știm suficient de multe despre traumatismele cranio-cerebrale, iar atunci când e vorba de efectele lor asupra creierului femeilor știm chiar mai puține. Multe dintre schimbările care au loc în creier în urma unei accidentări pot cauza alterări permanente în modul de funcționare a acestuia, ducând astfel la un deficit al funcțiilor executive, ceea ce, în timp, afectează funcționalitatea emoțională, cognitivă și socială a persoanei.

Se adună din ce în ce mai multe dovezi care scot în evidență un fenomen foarte serios: în același context, când toți ceilalți factori sunt identici și se aplică aceeași forță fizică asupra creierului, experiența este resimțită diferit de cele două sexe. Chiar dacă studiile au fost de mică amploare până acum²¹⁰, ele indică faptul că femeile prezintă un risc mai mare decât bărbații de a suferi traumatisme cerebrale ca urmare a activității sportive și de a se confrunța cu urmări negative mai semnificative din cauza acestora.

Nu vom fi pe deplin conștienți de diferențele care rezultă în urma accidentărilor similare la femei și la bărbați până când nu începem să le studiem. Un exemplu ilustrativ pentru acest aspect poate fi observat în rezultatele unui studiu recent în care au fost analizate modificările structurale, metabolice și funcționale de la nivelul creierului care pot rezulta, în cadrul activității sportive, de pe urma unor lovituri repetitive la cap, de nivelul unor subcomotii²¹¹. Sportivii probabil că nici nu își dau seama că au suferit o lovitură la cap, de nivelul unei subcomotii, în timpul unei activități normale.

În cadrul studiului, 25 de jucători de hochei din campionatul universitar (14 bărbați și 11 femei) au fost supuși unei examinări imagistice cu rezonanță magnetică cu difuziune ponderată (RMNd) înainte și după sezonul competițional. Hărțile cerebrale uluitoare, cu un caleidoscop de culori ale materiei albe produse de RMNd sunt atât de frapante din punct de vedere vizual, încât au ajuns să fie expuse în galeriile de artă.

Imaginile produse de RMNd oferă o modalitate valoroasă de a evalua stadiul în care se află circuitele din creier – o zonă despre care existau informații că este foarte sensibilă la vătămări, în special la traume fizice. Pe scurt, vătămarile suferite la nivelul circuitelor interne ale creierului pot avea consecințe grave.

Studiul a arătat că, la finalul sezonului de hochei, se puteau observa schimbări semnificative în fasciculul longitudinal superior, capsula internă și corona radiata din emisfera dreaptă a creierului. Este același tip de vătămare observat la oamenii care au suferit un traumatism cerebral.

Totuși, niciunul dintre cei 25 de jucători care au participat la studiu nu a anunțat că ar fi suferit vreun traumatism cranian, deși rezultatele investigațiilor arătau altceva. Și nu doar atât, însă niciuna dintre modificările la nivelul creierului observate la RMNd nu s-a produs la hocheiștii de sex masculin. Doar în cazul fetelor au fost evidențiate modificări cerebrale la încheierea sezonului. Fără îndoială, pe măsură ce înțelegem mai bine, din punct de vedere medical și neurologic, modul în care este afectat creierul femeii de traumatismele cerebrale vom reuși să le tratăm mai eficient.

Medicii pot învăța cele mai importante și persistente lecții de la pacienții lor. Pentru mine, Amanda a fost un alt asemenea pacient, cazul ei fiind un curs-fulger despre limitările de profunzime ale medicinei moderne în ceea ce privește tratarea femeilor.

În domeniul bolilor cardiovasculare, există dovezi științifice că între sexe apar diferențe semnificative²¹². Totuși, aceste diferențe sunt în continuare trecute cu vederea în cele mai recente recomandări privind practica medicală. Nici măcar nu a trecut prea mult timp de când am înțeles adevărul elementar că femeile prezintă simptome diferite când suferă un infarct miocardic. Într-o asemenea situație am cunoscut-o pe Amanda.

Cazul ei, înregistrat într-o sâmbătă noaptea, îmi fusese predat chiar la începutul turei de duminică dimineață, într-un spital foarte aglomerat din New York.

În vârstă de 47 de ani, Amanda părea sănătatea întruchipată. Făcea mișcare aproape în fiecare zi și se străduia să mențină o dietă echilibrată, cu accent pe fructe și legume proaspete. Obezitatea era comună în familia Amandei, la fel cum era și diabetul non-insulino-dependent, iar ea era motivată de teama de a nu ajunge în niciuna dintre aceste situații, mai ales în zilele în care, după serviciu, era tentată să nu se mai ducă la sală și să bea în schimb câteva cocteiluri cu prietenele.

Până la urmă se vedea și cu prietenele după sală și reușea întotdeauna să-și găsească ceva de făcut și să rămână conectată social. După ce mi-a împărtășit toate acestea în timpul examinării inițiale, mi-a mai spus, pe un ton mai scăzut, că tocmai încheiase o relație serioasă, de lungă durată și că îi venea greu să facă față stresului emoțional.

Din fericire, nu avea în gând să își facă rău, dar era devastată de ceea ce i se întâmplase. Era de înțeles, din moment ce aflase că soțul ei, cu care fusese căsătorită 12 ani, nu doar că o înșela cu una dintre cele mai bune prietene ale ei, dar urmau să aibă și un copil. Soțul ei recunoscuse relația cu doar o săptămână înainte ca Amanda să ajungă la urgențe și voia să divorțeze rapid. Având în vedere ce i se întâmpla în momentul acela, mie mi se părea că face față destul de bine situației.

Singurul indiciu pe care mi-l lăsase personalul medical în fișa ei era desenul ordonat al unui trident. Acest simbol era adesea folosit ca recomandare pentru psihiatrie. Părea că nimeni nu lua în serios îngrijorările sale de natură medicală – personalul spitalului pur și simplu a considerat că ar putea avea nevoie să discute cu cineva de la psihiatrie despre despărțirea recentă, ceea ce nu era illogic.

Când am văzut-o prima oară, Amanda era calmă, așezată pe un pat de spital. Am observat că nu părea grav bolnavă sau rănită, cum erau în dimineața aceea majoritatea pacienților de la urgențe, în general persoane care căzuseră după ce se îmbătaseră, suferiseră răni în încăierări sau luaseră supradoze de droguri.

Simptomele Amandei erau vagi, nespecifice și se rezumau în mare parte la anxietate, letargie, greață și o ușoară durere în piept, pe care o atribuia exagerării de la sală din ziua precedentă. Asistenta care a luat-o în primire când a venit s-a gândit că ar fi putut fi însărcinată și ceruse analizele de rigoare, o presupunere justă, deoarece Amanda își ratase ultimele două menstruații.

Analizele de sânge și sumarul de urină au dat rezultate în limite normale, iar testul de sarcină a fost negativ. În cele din urmă, am externat-o pe Amanda, după ce i-am făcut programare la departamentul de psihiatrie în cursul aceleiași săptămâni.

Mi-am terminat tura din ziua respectivă și m-am întors a doua zi dimineață. Am fost surprins să o văd pe Amanda din nou la urgențe, chiar când se interna. De data aceasta, simptomele ei se schimbaseră – acum includeau o durere acută în piept, care părea să radieze în ambele brațe. Credea că are un atac de cord. E greu de crezut că nimeni n-a reușit să-și dea seama ce se întâmpla de fapt cu Amanda.

I-am făcut repede un EKG și am trimis o mostră de sânge la laborator pentru a verifica markerii comuni pentru atacul de cord. I-am făcut și o ecografie cardiacă. Rezultatele de la EKG și de la ecografie nu erau normale. Însă în realitate Amanda nu avea un atac de cord.

Așa cum a devenit evident din investigațiile imagistice, Amanda prezenta o inflamație în ventriculul stâng al inimii, asociată unei afecțiuni numite cardiomiopatie takotsubo.

Peste 90% dintre pacienții diagnosticați cu cardiomiopatie takotsubo sunt femei²¹³. Această afecțiune a fost denumită după o capcană japoneză pentru capturarea caracatițelor, deoarece inima capătă o formă foarte asemănătoare cu aceasta. În mod și mai misterios, cardiomiopatia takotsubo pare să apară întotdeauna în urma unui eveniment emoțional intens. Poate că de aceea mai este cunoscută și sub numele de „sindromul inimii frânte”.

Amanda a fost foarte norocoasă și s-a recuperat complet. Cândva se credea că această afecțiune era foarte rară, dar cercetările recente arată că takotsubo e mult mai răspândită decât ne-am dat seama. Interesant este că, deși e mult mai comună la femei, atunci când apare la bărbați, aceștia nu se recuperează la fel de bine. Motivul cel mai probabil este că, la fel ca și celulele care ne compun corpul, și organele noastre au un sex specific – unul care este ales cu mult timp înainte să ne naștem.

Fiecare rinichi uman e fie de sex masculin, fie de sex feminin. Rinichiul are o lungime de 10-12 centimetri și are forma unui bob de fasole imens. Un rinichi are înjur de 1 000 000 de nefroni, care ajută corpul să filtreze sângele. La fiecare bătaie a inimii, sângele ajunge la rinichi pentru a fi filtrat de nefroni. Aceștia absorb ceea ce corpul dorește să păstreze și filtrează sau excretă produșii toxici, de unde rezultă producția de urină. Atunci când crește consumul de proteine, rinichii trebuie să depună eforturi mai mari pentru a elimina toți produșii toxici rezultați din metabolizarea proteinelor. Acesta e unul din motivele pentru

care pacienților care suferă de boli renale cronice și așteaptă un transplant li se cere să consume proteine cu multă moderație.

În Statele Unite, există aproximativ 100 000 de persoane care așteaptă în clipa de față un rinichi nou²¹⁴. Majoritatea vor muri așteptând. La fiecare zece minute se mai adaugă o persoană pe lista celor care au nevoie de un transplant, fie de ficat, fie de inimă sau de plămâni. Alți 20 de pacienți care sunt deja pe listă pentru transplant vor muri în fiecare zi în așteptarea unui nou organ, și asta doar în Statele Unite.

Există multe motive pentru care pot ceda rinichii. Unul dintre ele poate fi o boală autoimună (ca nefrita lupică, boala care i-a afectat ambii rinichi Selenei Gomez). Tensiunea arterială mare, diabetul și blocajele din vasele de sânge care duc la rinichi, numite stenoză de arteră renală, sunt alte motive pentru care oamenii ajung să aibă nevoie de un nou rinichi și de procedura chirurgicală a transplantului.

Per total, rinichii de sex masculin conțin mai mulți nefroni, în vreme ce rinichii feminini au cu 10-15% mai puțini²¹⁵. Aceasta înseamnă că un rinichi de sex masculin are o capacitate totală mai mare de a filtra sângele față de un rinichi de sex feminin. Dacă ai putea alege, ai dori un rinichi cu mai multă forță, nu-i așa?

Dacă ambii rinichi se deteriorează, dializa este singura soluție de supraviețuire în așteptarea unui transplant. Aceasta este procesul artificial de filtrare a materiilor reziduale din sânge și nu e nici pe departe la fel de eficient ca procesul natural din rinichi. Cea mai fericită situație este cea în care pacienții primesc un rinichi nou de la un donator în viață. Majoritatea persoanelor dependente de dializă atestă schimbările profunde care au loc atunci când primesc un nou rinichi. Acestea sunt imediate și semnificative. Deși pentru majoritatea nu e o soluție permanentă, este singurul lucru care le poate salva și prelungi viața.

Majoritatea celor care au nevoie de un nou rinichi au structură genetică masculină, iar majoritatea donatorilor în viață au structură genetică feminină²¹⁶. Motivul pentru care există mai mulți bărbați care au nevoie de rinichi noi se poate rezuma la factori biologici legați de sex, cum ar fi hipertensiunea (tensiunea ridicată), de care bărbații suferă într-o măsură mult mai mare și care duce apoi la deteriorarea rinichilor.

O serie de teste clinice a indicat că transplantarea unui organ donat de o femeie implică, pentru un bărbat, un factor de risc de respingere a organului și chiar de deces²¹⁷. În schimb, când o femeie are nevoie de un transplant de rinichi, rezultatele cercetărilor arată că rata de succes a transplantului este mai ridicată dacă primește un rinichi masculin decât când primește un organ feminin. Alte studii au relevat că bărbații care primesc alte organe feminine, cum ar fi inima sau ficatul, obțin cele mai slabe rezultate.

De ce? Unul dintre motive poate fi legat de faptul că, așa cum am menționat mai devreme, toate organele au un anumit sex (masculin sau feminin), deoarece sunt compuse din celule care au un anumit sex. Celulele din rinichii de sex masculin sunt mai puțin sensibile la multe dintre efectele secundare ale

medicamentelor imunosupresoare pe care sunt nevoiți să le ia pacienții pentru a nu permite corpului să atace organul „străin”. Aceasta înseamnă că, atunci când un pacient de sex feminin primește un rinichi de sex masculin, noul ei rinichi poate resimți mai puțin efectele secundare ale medicamentelor pe care le va lua pacienta în timpul perioadei de recuperare.

Celălalt motiv important este că toate celulele din componența organelor de sex masculin, așa cum este rinichiul, folosesc exact același cromozom X. În rinichiul de sex feminin, există o combinație de celule care folosesc cromozomi X diferiți. Aceasta face rinichiul de sex feminin mult mai divers din punct de vedere genetic și deci mai imunogenic, spre deosebire de un rinichi de sex masculin. Astfel se poate explica de ce respinge organismul mai multe organe de sex feminin, în comparație cu organele de sex masculin.

Unele dintre aceste diferențe referitoare la succesul operației pot avea de-a face și cu calitatea organului donat²¹⁸. Majoritatea donatorilor de sex feminin sunt mai în vârstă decât donatorii de sex masculin, iar în cazul celor care primesc organele situația stă invers. Mulți dintre bărbații care primesc un transplant pot avea o stare de sănătate precară. În final, cel mai semnificativ factor este faptul că organele au un anumit sex.

Așa cum am văzut, există multe diferențe între bărbați și femei atunci când vine vorba de rezolvarea problemelor de sănătate, longevitate și dizabilități. Multe dintre aceste diferențe sunt legate de sexul celulelor, țesuturilor și organelor vitale.

Pentru a reuși cu adevărat să realizăm progrese în știința medicală care se ocupă de sănătatea femeilor, trebuie să includem mai multe femei în cercetări, dar trebuie să și găsim modalități mai eficiente de a compara rezultatele cercetărilor – cele obținute în cazul femeilor și cele obținute în cazul bărbaților. Spre exemplu, știm că femeile sunt mai predispuse la accidentele vasculare ischemice și la boala Alzheimer.

Cercetarea medicală a început abia de curând să ia în considerare diferențele dintre cele două sexe genetice, astfel încât încă nu dispunem de o înțelegere teoretică profundă a motivului pentru care numărul femeilor diagnosticate cu afecțiuni de tipul bolii Alzheimer este mai mare decât al bărbaților. Încă nu știm cu exactitate cum să le ajutăm mai eficient. De aceea, cercetătorii vor trebui să folosească, în mod conștient și consecvent, și celule, și animale de sex feminin pentru studiile clinice. Înțelegerea diferențelor dintre femei și bărbați ne va permite să ajutăm mai eficient ambele sexe.

Dacă vom continua să cerem pur și simplu mai multă cercetare în sine nu va fi destul dacă aceste cunoștințe vor fi generate într-un cadru conceptual bazat pe sexul masculin. Avem nevoie de o abordare complet nouă în privința cercetării și practicii medicale în cazul femeilor. De aceea, înainte să facem orice altceva, trebuie mai întâi să luăm în considerare diversitatea genetică unică a femeilor și cooperarea celulară din care derivă superioritatea lor genetică generală.

Și mai trebuie să aplicăm acest nou nivel de înțelegere atunci când tratăm și facem cercetare în domeniul bolilor care le afectează pe femei. Din punct de vedere medical, asta înseamnă că ar trebui să nu mai concepem studii care privesc femeile exclusiv prin prisma biologiei masculine.

pentru a recomanda o doză înii

Pe măsură ce clinicienii, cercetătorii și publicul larg încep să înțeleagă falia genetică dintre cele două sexe cromozomiale, medicina va trebui să depună eforturi pentru a începe să aplice în practică aceste noi cunoștințe. Abia acum începe cea mai importantă parte a muncii.

***** Unele dintre aceste osteoporoza și problemele ce 1
[excepții se referă la afecțiuni precum](#)
[în de obstetrică și ginecologie. \(N.a.\)](#)

[Doza zilnică recomandată \(DZR\) diferă pentru bărbații adulți și](#)

femeile adulte peste vârsta de 19 ani. La zinc se recomandă 11 mg pentru femei. (N.a.) zilnic (eliberare imediată) și de la 12.5 la 6.25 mg (eliberare controlată)

***** Prosecția presupune disecția unui cadavru în scopul înțelegerii și predării anatomiei umane. (N.a.)

Concluzie: De ce sunt importanți cromozomii sexuali

Mulți dintre noi nu ne gândim prea mult la cromozomii sexuali pe care i-am moștenit. Totuși, aceste înlanțuiri microscopice de material genetic joacă un rol fundamental în fiecare aspect al vieții noastre, deși mulți dintre noi nici măcar nu am avut oportunitatea de a ne apropia destul pentru a reuși să-i vedem. Dacă cromozomii tăi sexuali funcționează cum trebuie, în liniște și cu conștiinciozitate, de ce ai vrea să te gândești la ei? Ei funcționează încă de dinainte să te fi născut: cromozomul X pe care l-ai moștenit de la mamă a fost creat când ea însăși se afla în pântecul mamei ei și așa mai departe. Dacă ai un cromozom Y, atunci l-ai moștenit de la tată, care l-a primit și el de la tatăl lui.

Prima dată când mi-am extras proprii cromozomi din leucocitele din sânge, am fost frapat de cât de mic era cromozomul Y. În timp ce îmi pregăteam cariotipul, care este un proces de vizualizare și identificare a fiecăruia dintre cei 46 de cromozomi, în funcție de mărime și de modelele prezente pe ei, cromozomul Y a fost cel mai ușor de recunoscut. Cât mi-am aranjat cromozomii în perechile corecte, cromozomul Y, minuscul și singur, a rămas fără partener. Când, într-un final, am pus cromozomul Y lângă cromozomul X, acela a fost momentul în care am înțeles pentru prima dată, la nivel vizual, cât de mult material genetic suplimentar au de fapt la dispoziție femeile.

Cu toate acestea, în timpul facultății, în cursul masteratului și al rezidențiatului am tot auzit un discurs nesfârșit despre importanța cromozomului Y pentru specia umană. Doar asta făcea un bărbat să fie bărbat, mi s-a spus. Există multe motive pentru atenția acordată acestui cromozom, dar cred că are de-a face și cu faptul că majoritatea celor care vorbeau neîntrerupt despre el aveau și ei unul în dotare.

Dintre toți cei 23 de cromozomi pe care îi avem, singurul despre care nu am auzit aproape niciodată nimic – în afara lucrurilor negative – a fost cromozomul X. Am participat la prelegeri nesfârșite pe tema diverselor probleme pe care le cauzează cromozomul X – totul de la discromatopsie până la dizabilități intelectuale. Ca și în cazul unui copil neascultător, când se considera că un cromozom nu se comportă cum trebuie, acesta era adus în fața întregii clase și certat: e vorba despre cromozomul X, desigur. Nu s-au schimbat multe de atunci, dat fiind că, în cea mai mare parte, cercetarea și practica medicală din zilele noastre continuă să studieze cromozomul X din perspectiva implicațiilor sale negative pentru sănătate.

Așa cum probabil că știți acum, aceste presupuneri sunt perfect corecte dacă, desigur, ai o structură genetică masculină. Însă, dacă te-ai născut cu doi cromozomi X, atunci, în loc să suferi de discromatopsie poți avea vedere tetracromatică, poți distinge cu zece milioane mai multe culori decât bărbații și, în loc să ai un sistem imunitar deteriorat, ai unul mai puternic, care îți permite să faci față infecțiilor mai serioase care ar pune la pământ pe cineva cu structură genetică masculină.

Deci diferențele care rezultă de pe urma cromozomilor sexuali moșteniți sunt de natură profundă. Motivul pentru care medicul tău curant probabil că nu este conștient de cât de important este să luăm în seamă cromozomii sexuali când se prescrie medicații sau când se face screeningul pentru cancer nu presupune neapărat o ignorare voită din partea acestuia. Mulți ani, femeile nu au fost suficient incluse în niciunul dintre nivelurile cercetării medicale, ceea ce s-a reflectat în modul de predare a medicinei și, adesea, în modul în care este practică. Din fericire, situația începe să se schimbe. Am învățat din experiența mea științifică directă multe despre avantajul genetic inerent al femeilor asupra bărbaților. Dar întotdeauna experiența mea personală este cea care duce aceste cunoștințe de la nivelul teoretic la nivelul dureros de practic. Când ne pregăteam pentru luna noastră de miere, în care urma să petrecem câteva săptămâni explorând ruinele complexului de temple Angkor Wat din Cambodgia, viitoarea mea soție, Emma, și cu mine am fost vaccinați împotriva febrei tifoide. Bacteria numită Salmonella typhi poate cauza o infecție cumplită și este adesea dobândită din cauza practicilor mai puțin igienice de preparare a mâncării²¹⁹. Departele de a fi benignă, febra tifoidă poate omorî o cincime dintre oamenii infectați dacă nu este tratată. Deși amândoi am făcut exact același vaccin în exact același moment, eu m-am întors la muncă a doua zi, dar nu și Emma. După diferența dintre reacțiile noastre fizice la vaccin, parcă ni s-ar fi făcut vaccinuri diferite²²⁰. O durea atât de tare brațul în zona în care fusese făcută injecția, încât a trebuit să o ajut să se îmbrace. Restul săptămânii l-a petrecut în pat, cu durere de cap și cu o stare generală proastă. Atunci când am sunat-o pe asistenta care ne vaccinase, aceasta mi-a spus că, din propria ei experiență, ceea ce ni se întâmpla era destul de comun – femeile pur și simplu păreau să reacționeze mai viguros la aceste vaccinuri. Eu nu am simțit mare lucru după vaccinare, iar pentru asta urma să plătesc scump. Trei luni mai târziu, exploram junglele umede ale Cambodgiei când am observat că nu mă simțeam foarte bine. La început, am crezut că e din cauza diferenței de fus orar sau a căldurii înăbușitoare, dar, în curând, m-am trezit cu un episod de febră tifoidă în toată regula. Cât stăteam în patul de spital, țin minte că mă uitam în sus la punga de perfuzie cu diverse antibiotice care îmi salvau viața și mă gândeam că soția mea și cu mine am mâncat exact aceleași lucruri de când am ajuns în Cambodgia. Atunci, de ce-mi era mie rău din cauza unui patogen aflat în mâncare, în vreme ce ea stătea lângă patul meu de spital și nu avea nimic? Așa cum urma să află, ea nu suferise fără rost în urma vaccinării pentru febra tifoidă. În vreme ce sistemul meu imunitar a părut să ignore vaccinul, al ei nu a făcut acest lucru, ci i-a pregătit corpul pentru ce urma să găsim amândoi în Cambodgia. Deoarece a răspuns cu ambii săi cromozomi X la vaccin, sistemul imunitar al partenerei mele a reacționat așa cum trebuie și s-a pregătit pentru ce era mai rău: o întâlnire cu un microb care îi va pune în pericol viața. Printr-un proces declanșat de hipermutația somatică, celulele ei B au dezvoltat cei mai potriviți anticorpi pentru a ataca și a omorî febra tifoidă. În mod evident, corpurile noastre nu au răspuns similar la vaccinare, chiar dacă amândoi avem exact aceeași clasă de celule imunitare, care au ADN similar în interiorul lor, în circulația noastră sangvină. Deși celulele imunitare masculine și feminine conțin ADN similar, asta nu înseamnă că folosesc aceleași gene în aceeași măsură. Multe dintre genele din celulele mele, care au legătură cu imunitatea, au rămas inactivate în urma vaccinării, în

vreame ce celulele imunitare ale soției mele și genele din interiorul lor au ales să răspundă la vaccinare cu urgență maximă.

Chiar și în cazul genelor pe care le avem amândoi și care nu au legătură cu imunitatea există de fapt diferențe în funcție de cum sunt folosite de fiecare sex în parte. În cadrul cercetărilor recente s-a descoperit că femeile și bărbații folosesc diferit până la 6 500 din cele 20 000 de gene, în 45 de tipuri de țesut care sunt comune la ambele sexe²²¹. Printre genele care s-au dovedit a fi mai active la bărbați se numără gene care afectează creșterea pilozității corporale și creșterea musculară, în vreme ce alte gene, care sunt implicate în stocarea de grăsime și în metabolizarea medicamentelor^{*****}, s-au dovedit a fi mai active la femei.

Vigoarea imunitară a soției mele s-a manifestat în experiențele noastre contrastante legate de vaccinare și nu este singurul exemplu pentru cum pot femeile să depășească bărbații din punct de vedere fiziologic. Tot această forță este cea care supune femeile la un risc mai mare pe durata întregii vieți, deoarece sistemul imunitar își poate întoarce puternicele mecanisme de protecție împotriva organismului, de unde pot rezulta bolile autoimune. Până la urmă, există doar un mod în care putem aprecia superioritatea generală la cele două sexe. Testul real al rezistenței unei persoane este capacitatea de a supraviețui provocărilor vieții. Așadar, cine rămâne în picioare la capătul existenței?

Să recapitulăm ce spun statisticile²²². Bărbații își încep viața cu un avantaj generos din punct de vedere demografic, în medie născându-se 105 băieți la fiecare 100 de fete. Însă așa cum am văzut în cazul lui Jordan și Emily de la secția de terapie intensivă de la neonatologie, prezentat la începutul acestei cărți, imediat după începutul vieții acest avantaj inițial se diminuează, iar în cele din urmă dispare cu totul. În jurul vârstei de 40 de ani, numărul de femei și de bărbați devine aproximativ egal. Însă la vârsta de 100 de ani, aproape 80% dintre persoanele în viață sunt de sex feminin, iar 95% dintre supercentenari (persoane peste vârsta de 110 ani) sunt femei²²³.

Dacă luăm în considerare primele 15 boli care provoacă decese în Statele Unite, bărbații reprezintă majoritatea pacienților diagnosticați cu 13 dintre ele²²⁴ – printre care se numără boli de inimă, cancer, boli de ficat, boli de rinichi și diabet. Dintre aceste 15 cauze principale, doar în cazul bolii Alzheimer femeile sunt majoritare, iar în cazul afecțiunilor cerebrovasculare cele două sexe sunt la egalitate.

Faptul că femeile trăiesc mai mult decât bărbații nu este un fenomen izolat, specific doar Statelor Unite. Recent, s-a analizat speranța de viață la naștere la nivel mondial și s-a descoperit că este mai ridicată în cazul femeilor, comparativ cu bărbații, în toate cele 54 de țări studiate.

Dacă păcălirea morții este indicatorul suprem pentru forța genetică, atunci succesul răsunător al femeilor, când vine vorba de trecerea liniei de finiș a supercentenarilor, le transformă în campioane indiscutabile. Nu ar trebui să ne surprindă faptul că titlul pentru cea mai în vârstă persoană în viață este deținut mereu de o femeie. Kane Tanaka este una dintre cele mai recente deținătoare ale titlului și face parte dintr-un șir incredibil de lung de femei care au ocupat această poziție distinsă.

Povestea vieții lui Tanaka ilustrează avantajul pe care îl au femeile în supraviețuire: deși s-a născut prematur, pe 2 ianuarie 1903 – în același an în care frații Wright au zburat pentru prima dată –, Tanaka a ajuns să le supraviețuiască atât soțului, cât și fiului său²²⁵.

Tanaka a descris cum a râvnit la acest titlu de cea mai în vârstă persoană în viață încă de la împlinirea vârstei de 100 de ani. La 116 ani, dorința lui Tanaka s-a împlinit în sfârșit. Coplesită de emoție, ea a spus că a fi recunoscută de Cartea Recordurilor drept cea mai în vârstă persoană în viață și cea mai în vârstă femeie în viață a fost cel mai fericit moment din viața ei. În timpul ceremoniei, cu ocazia oferirii titlului, ea a fost întrebată ce anume a constituit cea mai frumoasă parte din viața ei, iar Tanaka a răspuns: „Ce se întâmplă chiar acum”.

Cercetările recente efectuate asupra raportului dintre sexe la 344 de specii au confirmat ce observasem în mod nemijlocit, în calitate de cercetător în neurogenetică cu 20 de ani în urmă²²⁶. La speciile care folosesc, ca și oamenii, sistemul cromozomial XY pentru masculi și XX pentru femele, erau în viață mai multe femele în ultima parte a vieții. La specii de tipul păsărilor, unde masculii au aceiași doi cromozomi, ZZ, iar femelele au ZW, a fost identificat un tipar invers. În mod evident, specia umană nu este singura care are de câștigat de pe urma existenței și utilizării a doi cromozomi sexuali identici.

Așa cum am arătat în această carte, avantajul genetic pe care îl dețin femeile rezultă din faptul că fiecare celulă din organism are opțiunea de a folosi unul dintre cei doi cromozomi X, fiecare dintre aceștia conținând în jur de 1 000 de gene. Genele care se găsesc pe cromozomul X sunt esențiale pentru existența vieții și joacă un rol uriaș în dezvoltarea și menținerea atât a creierului, cât și a sistemului imunitar. Așa cum am văzut în cazul bolilor genetice X-linkate, cum ar fi dizabilitățile intelectuale X-linkate și chiar și discromatopsia, prezența unui cromozom X de rezervă este neprețuită. Diversitatea genetică și cooperarea celulară care au loc în organismul femeilor le oferă acestora un avantaj genetic asupra masculilor din specia noastră.

Cu toate acestea, bărbații nu sunt un sex nevaloros. În mod evident, avem nevoie de ambele sexe genetice pentru a ne putea reproduce și pentru a prospera ca specie, dar femeile sunt cele care au evoluat pentru a fi jumătatea mai puternică din punct de vedere genetic. Cu cât acceptăm mai repede acest fapt și cu cât ne ajustăm mai repede modul în care facem cercetare și practicăm medicina, cu atât ne va fi mai bine tuturor.

***** Din cele 6 500 de gene cu comportament diferit la cele două

sexe, s-a descoperit că două gene care sunt implicate în metabolizarea medicamentelor.

CYP3A4 și CYP2B6 (parte din familia de enzime feminină. Aceste două gene conțin informațiile enzime implicate în metabolismul a mai mult de 50% dintre medicamentele

femeile suferă atât de multe efecte secundare induse de medicamente. În comparație cu bărbații, este probabil, metabolizează medicamentele diferit. (Na

,**Note**

Epigraf

1. Agrippa, Henricus C. (2007). *Declamation on the Nobility and Preeminence of the Female Sex*. Redactat și tradus de Albert Rabil. Chicago: University of Chicago Press.

Introducere

2. Dacă vrei să citești mai multe despre discrepanța dintre sexe în ceea ce privește longevitatea umană, vezi Ostan R, Monti D, Guerreschi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. (2016). Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)* 130(19): 1711-1725;

Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.

3. Pentru mai multe informații privind varietatea diferențelor dintre sexe în privința răspunsurilor imunologice, vezi Giefing-Króll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstein B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14(3): 309-321; Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455.

4. Pentru o introducere în subiectul poverii dizabilităților de dezvoltare la bărbați, vezi următoarele: Muthusamy B, Selvan LDN, Nguyen TT, Manoj J, Stawiski EW, Jaiswal BS, Wang W, Raja R, Ramprasad VL, Gupta R, Murugan S, Kadandale JS, Prasad TSK, Reddy K, Peterson A, Pandey A, Seshagiri S, Girimaji SC, Gowda H. (2017). Next-generation sequencing reveals novel mutations in X-linked intellectual disability. *OMICS* 21(5): 295-303; Niranjan TS, Skinner C, May M, Turner T, Rose R, Stevenson R, Schwartz CE, Wang T. (2015). Affected kindred analysis of human X chromosome exons to identify novel X-linked intellectual disability genes. *PLoS One* 10(2): e0116454.

5. Dacă vrei să citești mai multe despre abilitatea de percepție coloristică la oameni, în general, vezi următoarele: John D. Mollon, Joel Pokorny, Ken Knoblauch. (2003). *Normal and Defective Colour Vision*. Oxford, UK: Oxford University Press; Kassia St. Claire. (2017). *The Secret Lives of Color*. New York: Penguin; Veronique Greenwood. *The humans with super human vision*. Discover, iunie 2012; Jameson KA, Highnote SM, Wasserman LM. (2001). Richer color experience in observers with multiple photopigment opsin genes. *Psychon Bull Rev* 8(2): 244-261; Jordan G, Deeb SS, Bosten JM, Mollon JD. (2010). The dimensionality of color vision in carriers of anomalous trichromacy. *J Vis* 10(8): 12.

6. Există o mulțime de lucrări publicate privind longevitatea femeilor. Dacă vrei să citești mai multe despre acest subiect, vezi următoarele: Marais GAB, Gailiard JM, Vieira C, Plotton I, Sanlaville D, Gueyffier F, Lemaitre JF. (2018). Sex gap in aging and longevity: Can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 9(1): 33; Pipoly I, Bokony V, Kirkpatrick M, Donald PF, Székely T, Liker(2015). The genetic sex-determination system predicts adult sex ratios in tetrapods. *Nature* 527(7576): 91-94; Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* 23(6): 1022-1033.

7. Parra J, de Suremain A, Berne Audeoud F, Ego A, Debillon T. (2017). Sound levels in a neonatal intensive care unit significantly exceeded recommendations, especially inside incubators. *Acta Paediatr* 106(12): 1909-1914; Laubach V, Wilhelm P, Carter K. (2014). Shhh ... I'm growing: Noise in the NICU. *Nurs Clin North Am* 49(3): 329-344; Almadhoob A, Ohlsson A. (2015). Sound reduction management in the neonatal intensive care unit for preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD010333.

8. S-au înregistrat progrese considerabile în tratarea micuților pacienți. Pentru mai multe despre acest subiect, vezi articolele următoare: Benavides A, Metzger A, Tereshchenko A, Conrad A, Bell EF, Spencer J, Ross- Sheehy S, Georgieff M, Magnotta V, Nopoulos P. (2019). Sex-specific alterations in preterm brain. *Pediatr Res* 85(1): 55-62; Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. (2015). Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 120(6): 1337-1351; EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman

- M, Westgren M, Kallén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. (2009). One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 301(21): 2225-2233.
9. Macho P. (2017). Individualized developmental care in the NICU: A concept analysis. *Adv Neonatal Care* 17(3): 162-174; Doede M, Trinkoff AM, Gurses AP. (2018). Neonatal intensive care unit layout and nurses' work. *HERD* 11(1): 101-118; Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, Laptook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Hale EC, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2015). Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 314(10): 1039-1051; Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, Astrup H, Rettedal S, Gronn M, Ronnestad AE; Norwegian Neonatal Network. (2017). Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics* 139(3): pii, e20161821.
10. Următoarea metaanaliză a unui număr de 19 studii care au examinat rezultatele în rândurile pacienților cu traume, analizând cazurile a 100 566 bărbați și 39 762 femei, a constatat că sexul masculin a fost asociat cu un risc de mortalitate crescut, spitalizări mai lungi și o incidență sporită a complicațiilor. Pentru mai multe informații, vezi Liu T, Xie J, Yang F, Chen JJ, Li ZF, Yi CL, Gao W, Bai XJ. (2015). The influence of sex on outcomes in trauma patients: A meta-analysis. *Am J Surg* 210(5): 911-921. Pentru o bibliografie suplimentară pe acest subiect, vezi următoarele cărți și articole: Al-Tarrah K, MoimenN, Lord JM. (2017). The influence of sex steroid hormones on the response to trauma and burn injury. *Burns Trauma* 5: 29; Bösch F, Angele MK, Chaudry IH. (2018). Gender differences in trauma, shock and sepsis. *Mil Med Res* 5(1): 35; Barbara R. Migeon. (2013). *Females Are Mosaics: X-Inactivation and Sex Differences in Disease*. New York: Oxford University Press; Pape M, Giannakópoulos GF, Zuidema WP, de Lange-Klerk ESM, Toor EJ, Edwards MJR, Verhofstad MHJ, Tromp TN, van Lieshout EMM, Bloemers FW, Geeraedts LMG. (2019). Is there an association between female gender and outcome in severe trauma? A multi-center analysis in the Netherlands. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 27(1): 16.
11. Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455.
12. Billi AC, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. (2019). Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 31(1): 53-61; Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. (2016). Sex bias in paediatric autoimmune disease— not just about sex hormones? *J Autoimmun* 69: 12-23.
13. Peña G, Michalski C, Donnelly RJ, Qin Y, Sifri ZC, Mosenthal AC, Livingston DH, Spolarics Z. (2017). Trauma-induced acute X chromosome skewing in white blood cells represents an immuno-modulatory mechanism unique to females and a likely contributor to sex-based outcome differences. *Shock* 47(4): 402-410; Chandra R, Federici S, Németh ZH, Csóka B, Thomas JA, Donnelly R, Spolarics Z. (2014). Cellular mosaicism for X-linked polymorphisms and IRAK1 expression presents a distinct phenotype and improves survival following sepsis. *J Leukoc Biol* 95(3): 497-507.
14. Petkovic J, Trawin J, Dewidar O, Yoganathan M, Tugwell P, Welch V. (2018). Sex/gender reporting and analysis in Campbell and Cochrane systematic reviews: A cross-sectional methods study. *Syst Rev* 7(1): 113;

Sandberg K, Verbalis JG. (2013). Sex and the basic scientist: Is it time to embrace Title IX? *Biol Sex Differ* 4(1): 13.

15. Institute of Medicine (U.S.), Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Mary-Lou Pardue, Theresa M. Witzmann. (2001). *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington, DC: National Academies Press.

1. Datele problemei

16. Steven L. Gersen, Martha B. Keagle. (2013). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. New York: Humana Press; R. J. McKinlay Gardner, Grant R. Sutherland, Lisa G. Shaffer (2013). *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. New York: Oxford University Press; Reed E. Pyeritz, Bruce R. Korf, Wayne W. Grody, eds. (2018). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics*. London: Academic Press.

17. Crawford GE, Ledger WL. (2019). In vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection beyond 2020. *BJOG* 126(2): 237-243; Vogel G, Enserink M. (2010). Nobel Prizes honor for test tube baby pioneer. *Science* 330(6001): 158-159.

18. Lina Gálvez, Bernard Harris. (2016). *Gender and Well-Being in Europe: Historical and Contemporary Perspectives*. Abingdon: Routledge; McCauley E. (2017). Challenges in educating patients and parents about differences in sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175(2): 293-299.

19. Am scris despre acest caz în cartea *Inheritance: How Our Genes Change Our Lives—and Our Lives Change Our Genes*, publicată de Grand Central Publishing în 2014 (publicată și în România sub titlul *Moștenirea*. Cum ne schimbă genele viața și viața, genele de Ed. Lifestyle Publishing, 2016). Pentru mai multe informații despre gena SOX3 și rolul acesteia în inversarea de sex XX vezi următoarele articole: Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropoulos DJ, Wherrett D, Bağli DJ, Thomas P, Chitayat D. (2012). XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. *Am J Med Genet A* 158A(7): 1759-1764; Vetro A, Dehghani MR, Kraoua L, Giorda R, Beri S, Cardarelli L, Merico M, Manolagos E, Parada-Bustamante A, Castro A, Radi O, Camerino G, Brusco A, Sabaghian M, Sofocleous C, Forzano F, Palumbo P, Palumbo O, Calvano S, Zelante L, Grammatico P, Giglio S, Basly M, Chaabouni M, Carella M, Russo G, Bonaglia MC, Zuffardi O. (2015). Testis development in the absence of SRY: Chromosomal rearrangements at SOX9 and SOX3. *Eur J Hum Genet* 23(8): 1025-1032; Xia XY, Zhang C, Li TF, Wu QY, Li N, Li WW, Cui YX, Li XJ, Shi YC. (2015). A duplication upstream of SOX9 was not positively correlated with the SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development: A case report and literature review. *Mol Med Rep* 12(4): 5659-5664.

20. Bhatia R. (2018). *Gender Before Birth: Sex Selection in a Transnational Context*. Seattle: University of Washington Press.

21. Vergara MN, Canto-Soler MV. (2012). Rediscovering the chick embryo as a model to study retinal development. *Neural Dev* 7: 22; Haqq CM, Donahoe PK. (1998). Regulation of sexual dimorphism in mammals. *Physiol Rev* 78(1): 1-33.

22. Se estimează că medicamentele și leacurile pe bază de plante folosite pentru alegerea sexului copilului ar cauza mii de nașteri de copii morți, precum și creșterea riscului de malformații congenitale. Un studiu recent a raportat o creștere de trei ori a riscului când femeile consumau leacuri pe bază de plante în timpul sarcinii. Iată câteva articole și editoriale care descriu situația la acest moment: Neogi SB, Negandhi PH, Sandhu N, Gupta RK, Ganguli A, Zodepy S, Singh A, Singh A, Gupta R. (2015). Indigenous medicine use for

sex selection during pregnancy and risk of congenital malformations: A population-based case-control study in Haryana, India. *Drug Saf* 38(9): 789-797; Neogi SB, Negandhi PH, Ganguli A, Chopra S, Sandhu N, Gupta RK, Zodpey S, Singh A, Singh A, Gupta R. (2015). Consumption of indigenous medicines by pregnant women in North India for selecting sex of the foetus: What can it lead to? *BMC Pregnancy Childbirth* 15: 208.

23. Brush, S. (1978). Nettie M. Stevens and the discovery of sex determination by chromosomes. *Isis* 69(2): 163-172; Wessel GM. (2011). Y does it work this way? Nettie Maria Stevens (July 7, 1861-May 4, 1912). *Mol Reprod Dev* 78(9): Fmi; Ogilvie MB, Choquette CJ. (1981). Nettie Maria Stevens (1861-1912): Her life and contributions to cytogenetics. *Proc Am Philos Soc* 125(4): 292-311.

24. Kalantry S, Mueller JL. (2015). Mary Lyon: A tribute. *Am J Hum Genet* 97(4): 507-510; Rastan S. (2015). Mary F. Lyon (1925-2014). *Nature* 518(7537): 36; Watts G. (2015). Mary Frances Lyon. *Lancet* 385(9970): 768; Morey C, Avner P. (2011). The demoiselle of X-inactivation: 50 years old and as trendy and mesmerising as ever. *PLoS Genet* 7(7): e1002212.

25. Sahakyan A, Yang Y, Plath K. (2018). The role of Xist in X-chromosome dosage compensation. *Trends Cell Biol* 28(12): 999-1013; Gendrel AV, Heard E. (2014). Noncoding RNAs and epigenetic mechanisms during X-chromosome inactivation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30: 561-580; Wutz A. (2011). Gene silencing in X-chromosome inactivation: Advances in understanding facultative heterochromatin formation. *Nat Rev Genet* 12(8): 542-553.

26. Dacă vrei să citești articolul original revoluționar scris de dr. Mary Lyon, vezi Lyon, MF. (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190: 372-373.

27. Breed MD, Guzmán-Novoa E, Hunt GJ. (2004). Defensive behavior of honey bees: Organization, genetics, and comparisons with other bees. *Annu Rev Entomol* 49: 271-298; Metz BN, Tarpay DR. (2019). Reproductive senescence in drones of the honey bee (*Apis mellifera*). *Insects* 10(1).

28. Howard SR, Avargues-Weber A, Garcia JE, Greentree AD, Dyer AG. (2019). Numerical cognition in honeybees enables addition and subtraction. *Sci Adv* 5(2): eaav0961; Howard SR, Avargues-Weber A, Garcia JE, Greentree AD, Dyer AG. (2019). Symbolic representation of numerosity by honeybees (*Apis mellifera*): Matching characters to small quantities. *Proc Biol Sci* 286(1904): 20190238.

29. Datele privind raportul dintre sexe la naștere sunt disponibile pentru aproape toate țările lumii și se găsesc la UNdata, <http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3A52>.

2. Reziliență: De ce femeile sunt mai greu de „distrus”

30. Enserink M. (2005). Physiology or medicine: Triumph of the ulcer-bug theory. *Science* 310(5745): 34-35; Sobel RK. (2001). Barry Marshall. A gutsy gulp changes medical science. *US News World Rep* 131(7): 59; Kyle RA, Steensma DP, Shampo MA. (2016). Barry James Marshall—discovery of *Helicobacter pylori* as a cause of peptic ulcer. *Mayo Clin Proc* 91(5): e67-68.

31. Barry J. Marshall, ed. (2002). *Helicobacter Pioneers: Firsthand Accounts from the Scientists Who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Carlton South: Wiley-Blackwell.

32. Pamela Weintraub. The doctor who drank infectious broth, gave himself an ulcer, and solved a medical mystery. *Discover*, aprilie 2010; Groh EM, Hyun N, Check D, Heller T,

Ripley RT, Hernandez JM, Graubard BI, Davis JL. (2018). Trends in major gastrectomy for cancer: Frequency and outcomes. *J Gastrointest Surg*, doi: 10.1007/sll605-018-4061-x.

33. Rosenstock SJ, Jorgensen T. (1995). Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County—a prospective cohort study. *Gut* 36(6): 819-824; Raiha I, Kemppainen H, Kaprio J, Koskenvuo M, Sourander L. (1998). Lifestyle, stress, and genes in peptic ulcer disease: A nationwide twin cohort study. *Arch Intern Med* 158(7): 698-704.

34. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2; Sakiani S, Olsen NJ, Kovacs WJ. (2013). Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol* 9(1): 56-62; Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455; Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. (2010). *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* 6(5): 851-862.

35. Ohtani M, Ge Z, Garcia A, Rogers AB, Muthupalani S, Taylor NS, Xu S, Watanabe K, Feng Y, Marini RP, Whary MT, Wang TC, Fox JG. (2011). 17 β -estradiol suppresses *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology in male hypergastrinemic INS-GAS mice. *Carcinogenesis* 32(8): 1244-1250; Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. (2012). Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(1): 20-38.

36. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2.

37. Pentru a citi mai multe despre această realizare impresionantă, vezi articolele următoare: Lolekha R, Boonsuk S, Plipat T, Martin M, Tonputsa C, Punsuwan N, Naiwatanakul T, Chokephaibulkit K, Thaisri H, Phanuphak P, Chaivooth S, Ongwandee S, Baiphuthong B, Pengjuntr W, Mekton S. (2016). Elimination of mother-to-child transmission of HIV-Thailand. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65(22): 562-566; Thisyakorn U. (2017). Elimination of mother-to-child transmission of HIV: Lessons learned from success in Thailand. *Paediatr Int Child Health* 37(2): 99-108.

38. Griesbeck M, Scully E, Altfeld M. (2016). Sex and gender differences in HIV-1 infection. *Clin Sci (Lond)* 130(16): 1435-1451; Jiang H, Yin J, Fan Y, Liu J, Zhang Z, Liu L, Nie S. (2015). Gender difference in advanced HIV disease and late presentation according to European consensus definitions. *Sci Rep* 5: 14543.

39. Beckham SW, Beyrer C, Luckow P, Doherty M, Negussie EK, Baral SD. (2016). Marked sex differences in all-cause mortality on antiretroviral therapy in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 19(1): 21106; Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, Devaleenol B, Saghayam S, Yephthomi T, Balakrishnan P, Flanigan T, Solomon S, Mayer KH. (2008). Gender-based differences in treatment and outcome among HIV patients in South India. *J Womens Health* 17(9): 1471-1475.

40. Hwang JK, Alt FW, Yeap LS. (2015). Related mechanisms of antibody somatic hypermutation and class switch recombination. *Microbiol Spectr* 3(1): MDNA3-0037-2014; Kitauro K, Yamashita H, Ayabe H, Shini T, Matsutani T, Suzuki R. (2017). Different somatic hypermutation levels among antibody subclasses disclosed by a new next-generation sequencing-based antibody repertoire analysis. *Front Immunol* 8: 389; Methot SP, Di Noia JM. (2017). Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination. *Adv Immunol* 33: 37-87; Sheppard EC, Morrish RB, Dillon MJ, Leyland R,

- Chahwan R. (2018). Epigenomic modifications mediating antibody maturation. *Front Immunol* 9: 355; Xu Z, Pone EJ, Al-Qahtani A, Park SR, Zan H, Casali P. (2007). Regulation of AICDA expression and AID activity: Relevance to somatic hypermutation and class switch DNA recombination. *Crit Rev Immunol* 27(4): 367-397; Methot SP, Litzler LC, Subramani PG, Eranki AK, Fifield H, Patenaude AM, Gilmore JC, Santiago GE, Bagci H, Côté JF, Larijani M, Verdun RE, Di Noia JM. (2018). A licensing step links AID to transcription elongation for mutagenesis in B cells. *Nat Commun* 9(1): 1248.
41. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2; Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. (2017). Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 8: 1455; Vázquez-Martínez ER, García-Gómez E, Camacho-Arroyo I, González-Pedraja B. (2018). Sexual dimorphism in bacterial infections. *Biol Sex Differ* 9(1): 27.
42. Tromp I, Kieft-de Jong J, Raat H, Jaddoe V, Franco O, Hofman A, de Jongste J, Moll H. (2017). Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS One* 12(2): e0172763; Gerhart KD, Stern DA, Guerra S, Morgan WJ, Martinez FD, Wright AL. (2018). Protective effect of breastfeeding on recurrent cough in adulthood. *Thorax* 73(9): 833-839.
43. Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. (2010). Helicobacter pylori infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol* 6(5): 851-862; Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T. (2007). Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med* 13(4): 470-476.
44. Dacă vrei să afli mai multe despre istoricul medical personal al lui Kafka, vezi Felisati D, Sperați G. (2005). Famous figures: Franz Kafka (1883-1924). *Acta Otorhinolaryngol Ital* 25(5): 328-332; Mydlik M, Derzsiová K. (2007). Robert Klopstock and Franz Kafka—the friends from Tatranske Matliare (the High Tatras). *Prague Med Rep* 108(2): 191-195; Vilaplana C. (2017). A literary approach to tuberculosis: Lessons learned from Anton Chekhov, Franz Kafka, and Katherine Mansfield. *Int J Infect Dis* 56: 283-285.
45. Lange L, Pescatore H. (1935). Bakteriologische Untersuchungen zur Lii Becker Säuglings-tuberkulose. *Arbeiten a d Reichsges-Amt* 69: 205-305; Schuermann P, Kleinschmidt H. (1935). Pathologie und Klinik der Lii Becker Säuglingstuberkuloseerkrankungen. *Arbeiten a d Reichsges-Amt* 69: 25-204.
46. Organizația Mondială a Sănătății dispune de o cantitate considerabilă de informații privind tuberculoza, inclusiv numărul cazurilor de TB-MDR, care în prezent se situează la aproximativ 558 000 pe tot globul. Pentru mai multe informații despre tuberculoză, site-ul OMS este un bun loc de pornire: <https://www.who.int/tb/en/>.
47. Dacă vrei să citești mai multe despre impactul bolilor infecțioase și nenumăratele moduri în care acestea au influențat istoria omenirii, vezi una dintre cărțile mele precedente: Sharon Moalem și Jonathan M. Prince. (2007). *Survival of the Sickest: A Medical Maverick Discovers Why We Need Disease*. New York: William Morrow.
- 3. Dezavantajat: Creierul masculin**
48. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56(6): 466-474.

49. Kogan MD, Vladutiu CJ, Schieve LA, Ghandour RM, Blumberg SJ, Zablotsky B, Perrin JM, Shattuck P, Kuhlthau KA, Harwood RL, Lu MC. (2018). The prevalence of parent-reported autism spectrum disorder among US children. *Pediatrics* 142(6); Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M. (2018). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* 65(13): 1-23.
50. Benavides A, Metzger A, Tereshchenko A, Conrad A, Bell EF, Spencer J, Ross-Sheehy S, Georgieff M, Magnotta V, Nopoulos P. (2019). Sex-specific alterations in preterm brain. *Pediatr Res* 85(1): 55-62; Skiöld B, Alexandrou G, Padilla N, Blennow M, Vollmer B, Aden U. (2014). Sex differences in outcome and associations with neonatal brain morphology in extremely preterm children. *J Pediatr* 164(5): 1012-1018; Zhou L, Zhao Y, Liu X, Kuang W, Zhu H, Dai J, He M, Lui S, Kemp GJ, Gong Q. (2018). Brain gray and white matter abnormalities in preterm-born adolescents: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *PLoS One* 13(10): e0203498; Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. (2006). Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 95(10): 1239-1248.
51. Neri G, Schwartz CE, Lubs HA, Stevenson RE. (2017). X-linked intellectual disability update. *Am J Med Genet A* 176(6): 1375-1388; Takashi Sado. (2018). X-Chromosome Inactivation: Methods and Protocols. New York: Springer Nature; Stevenson RE, Schwartz CE. (2009). X-linked intellectual disability: Unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev* 15(4): 361-368.
52. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability: Four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 90(4): 579-590; Roger E. Stevenson, Charles E. Schwartz, R. Curtis Rogers. (2012). *Atlas of X-Linked Intellectual Disability Syndromes*. New York: Oxford University Press.
53. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. (2012). Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 3: 17065; Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. (2012). Fragile X syndrome: Causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest* 122(12): 4314-4322; Bagni C, Oostra BA. (2013). Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet A* 161A(11): 2809-2821; Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability: Four decades of discovery. *Am J Hum Genet* 90(4): 579-590.
54. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. (2011). Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 127(6): 1034-1042; Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. (2018). Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open* 1(4): e181471.
55. Gissler M, Järvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. (1999). Boys have more health problems in childhood than girls: Follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 88(3): 310-314.
56. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. (2011). Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 127(6): 1034-1042. Pentru mai multe informații, vezi site-ul CDC:

<https://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/features/birthdefects-dd-keyfindings.html>.

57. Următorul material discută prevalența dizabilității de dezvoltare diagnosticată la copii cu vârste între 3 și 17 ani în Statele Unite, în perioada 2014-2016. Rezultatul a fost raportat ca fiind 8,15% la băieți și 4,29% la fete. Pentru mai multe informații, vezi: Zablotsky B, Black LI, Blumberg SJ. (2017). Estimated prevalence of children with diagnosed developmental disabilities in the United States, 2014-2016. NCHS Data Brief 291: 1-8.
58. Pentru o mai bună înțelegere a multitudinii de procese complexe de dezvoltare implicate în dezvoltarea creierului, vezi cartea mea *Inheritance: How Our Genes Change Our Lives—and Our Lives Change Our Genes*.
59. Hong P. (2013). Five things to know about... ankyloglossia (tongue-tie). CMAJ 185(2): E128; Power RF, Murphy JF. (2015). Tongue-tie and frenotomy in infants with breastfeeding difficulties: Achieving a balance. Arch Dis Child 100(5): 489-494.
60. Piciorul strâmb congenital este o deformare ortopedică a piciorului, des întâlnită la copii. Metoda Ponseti, care folosește mulaje de ghips, este una dintre metodele preferate de tratare a acestei afecțiuni în zilele noastre. Vezi articolele următoare pentru mai multe informații privind această boală și o prezentare a diferitelor modalități de tratament: Ganesan B, Luximon A, Al-Jumaily A, Balasankar SK, Naik GR. (2017). Ponseti method in the management of clubfoot under 2 years of age: A systematic review. PLoS One 12(6): e0178299; Michalski AM, Richardson SD, Browne ML, Carmichael SL, Canfield MA, Van Zutphen AR, Anderka MT, Marshall EG, Druschel CM. (2015). Sex ratios among infants with birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2009. Am J Med Genet A 167A(5): 1071-1081.
61. John D. Mollon, Joel Pokorny, Ken Knoblauch. (2003). *Normal and Defective Colour Vision*. Oxford, UK: Oxford University Press.
62. Neitz J, Neitz M. (2011). The genetics of normal and defective color vision. Vision Res 51(7): 633-651; Simunovic MR (2010). Colour vision deficiency. Eye (Lond) 24(5): 747-755.
63. Se consideră că următorul articol conține prima referință la posibilitatea vederii tetracromatice la oameni: de Vries H. (1948). The fundamental response curves of normal and abnormal dichromatic and trichromatic eyes. Physica 14(6): 367-380. Pentru informații detaliate privind vederea tricromatică și tetracromatică, vezi articolele următoare: Jordan G, Deeb SS, Bosten JM, Mollon JD. (2010). The dimensionality of color vision in carriers of anomalous trichromacy. J Vis 10(8): 12; Jameson KA, Highnote SM, Wasserman LM. (2001). Richer color experience in observers with multiple photopigment opsin genes. Psychon Bull Rev 8(2): 244-261; Kawamura S. (2016). Color vision diversity and significance in primates inferred from genetic and field studies. Genes Genomics 38: 779-791; Neitz J, Neitz M. (2011). The genetics of normal and defective color vision. Vision Res 51(7): 633-651; Veronique Greenwood. The humans with super human vision. Discover, June 2012.
64. Lamb TD. (2016). Why rods and cones? Eye (Lond) 30(2): 179-185; Lamb TD, Collin SP, Pugh EN Jr. (2007). Evolution of the vertebrate eye: Opsins, photoreceptors, retina and eye cup. Nat Rev Neurosci 8(12): 960-976; Nickle B, Robinson PR. (2007). The opsins of the vertebrate retina: Insights from structural, biochemical, and evolutionary studies. Cell Mol Life Sci 64(22): 2917-2932.
65. Kassia St. Claire. (2017). *The Secret Lives of Color*. New York: Penguin; Xie JZ, Tarczy-Hornoch K, Lin J, Cotter SA, Torres M, Varma R; Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study

- Group. (2014). Color vision deficiency in preschool children: The multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology* (7): 1469-1474; Yokoyama S, Xing J, Liu Y, Faggionato D, Altun A, Starmer WT. (2014). Epistatic adaptive evolution of human color vision. *PLoS Genet* 10(12): e1004884.
66. Troscianko J, Wilson-Aggarwal J, Griffiths D, Spottiswoode CN, Stevens M. (2017). Relative advantages of dichromatic and trichromatic color vision in camouflage breaking. *Behav Ecol* 28(2): 556-564; Doron R, Sterkin A, Fried M, Yehezkel O, Lev M, Belkin M, Rosner M, Solomon AS, Mandel Y, Polat U. (2019). Spatial visual function in anomalous trichromats: Is less more? *PLoS One* 14(1): e0209662; Melin AD, Chiou KL, Walco ER, Bergstrom ML, Kawamura S, Fedigan LM. (2017). Trichromacy increases fruit intake rates of wild capuchins (*Cebus capucinus imitator*). *Proc Natl Acad Sci USA* 114(39): 10402-10407.
67. Pentru cei interesați să citească articolul original publicat de Time în 1940: <http://content.time.com/time/magazine/article/0,9171,7723,87,00.html>.
68. Richard Roche, Sean Commings, Francesca Farina. (2018). *Why Science Needs Art: From Historical to Modern Day Perspectives*. Abingdon: Routledge.
69. Cei care doresc să citească mai multe despre modul în care genetica dictează necesitățile de hrană individuale specifice pot citi Sharon Moalem. (2016). *The DNA Restart: Unlock Your Personal Genetic Code to Eat for Your Genes, Lose Weight, and Reverse Aging*. New York: Rodale. De asemenea, articolul următor oferă o bună prezentare a geneticii producerii vitaminei C: Drouin G, Godin JR, Page B. (2011). The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Curr Genomics* 12(5): 371-378.
70. Nishikimi M, Kawai T, Yagi K. (1992). Guinea pigs possess a highly mutated gene for L-gulonolactone oxidase, the key enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in this species. *J Biol Chem* 267(30): 21967-21972; Cui J, Yuan X, Wang L, Jones G, Zhang S. (2011). Recent loss of vitamin C biosynthesis ability in bats. *PLoS One* 6(11): e27114.
71. Melin AD, Chiou KL, Walco ER, Bergstrom ML, Kawamura S, Fedigan LM. (2017). Trichromacy increases fruit intake rates of wild capuchins (*Cebus capucinus imitator*). *Proc Natl Acad Sci USA* 114(39): 10402-10407.
72. Melin AD, Kline DW, Hickey CM, Fedigan LM. (2013). Food search through the eyes of a monkey: A functional substitution approach for assessing the ecology of primate color vision. *Vision Res* 86: 87-96; Nevo O, Valența K, Razafimandimby D, Melin AD, Ayasse M, Chapman CA. (2018). Frugivores and the evolution of fruit colour. *Biol Lett* 14(9); Michael Price. You can thank your fruit-hunting ancestors for your color vision. *Science*, 19 februarie 2017.
73. Chao MV, Calissano P. (2013). Rita Levi-Montalcini: In memoriam. *Neuron* 77(3): 385-387; Chirchiglia D, Chirchiglia P, Pugliese D, Marotta R. (2019). The legacy of Rita Levi-Montalcini: From nerve growth factor to neuroinflammation. *Neuroscientist*. doi: 10.1177/1073858419827273; Federico A. (2013). Rita Levi-Montalcini, one of the most prominent Italian personalities of the twentieth century. *Neurol Sci* 34(2): 131-133.
74. Cepero A, Martín-Hernández R, Prieto L, Gómez-Moracho T, Martínez-Salvador A, Bartolomé C, Maside X, Meana A, Higes M. (2015). Is *Acarapis woodi* a single species? A new PCR protocol to evaluate its prevalence. *Parasitol Res* 114(2): 651-658; Ochoa R, Pettis JS, Erbe E, Wergin WP. (2005). Observations on the honey bee tracheal mite *Acarapis woodi*

- (Acari: Tarsonemidae) using low-temperature scanning electron microscopy. *Exp Appl Acarol* 35(3): 239-249.
75. Manca A, Capsoni S, Di Luzio A, Vignone D, Malerba F, Paoletti F, Brandi R, Arisi I, Cattaneo A, Levi-Montalcini R. (2012). Nerve growth factor regulates axial rotation during early stages of chick embryo development. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(6): 2009-2014; Levi-Montalcini R. (2000). From a home-made laboratory to the Nobel Prize: An interview with Rita Levi-Montalcini. *Int J Dev Biol* 44(6): 563-566.
76. Götz R, Köster R, Winkler C, Raulf F, Lottspeich F, Schartl M, Thoenen H. (1994). Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 372(6503): 266-269; Skaper SD. (2017). Nerve growth factor: A neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. *Immunology* 151(1): 1-15.
77. De Assis GG, Gasanov EV, de Sousa MBC, Kozacz A, Murawska-Cialowicz E. (2018). Brain derived neurotrophic factor, a link of aerobic metabolism to neuroplasticity. *J Physiol Pharmacol* 69(3); Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. (2017). The effect of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neural Plast*, doi: 10.1155/2017/4716197.
78. Susan Tyler Hitchcock. (2004). Rita Levi-Montalcini (Women in Medicine). Langhorne, PA: Chelsea House; Yount L. (2009). Rita Levi-Montalcini: Discoverer of Nerve Growth Factor (Makers of Modern Science). Langhorne, PA: Chelsea House.
79. Bradshaw RA. (2013). Rita Levi-Montalcini (1909-2012). *Nature* 493(7432): 306; Levi-Montalcini R, Knight RA, Nicotera P, Nisticó G, Bazan N, Melino G. (2011). Rita's 102!! *Mol Neurobiol* 43(2): 77-79; Chao MV, Calissano P. (2013). Rita Levi-Montalcini: In memoriam. *Neuron* 77(3): 385-387.
80. Lennie P. (2003). The cost of cortical computation. *Curr Biol* 13(6): 493-497; Magistretti PJ, Allaman I. (2015). A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron* 86(4): 883-901.
81. Rodríguez-Iglesias N, Sierra A, Valero J. (2019). Rewiring of memory circuits: Connecting adult newborn neurons with the help of microglia. *Front Cell Dev Biol* 7: 24.
82. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333(6048): 1456-1458; Salter MW, Stevens B. (2017). Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med* 23(9): 1018-1027.
83. Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, Machado P, Schieber NL, Neniskyte U, Exiga M, Vadasiute A, Raggioli A, Schertel A, Schwab Y, Gross CT. (2018). Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun* 9(1): 1228.
84. van der Poel M, Ulas T, Mizze MR, Hsiao CC, Miedema SSM, Adelia, Schuurman KG, Helder B, Tas SW, Schultze JL, Hamann J, Huitinga I. (2019). Transcriptional profiling of human microglia reveals grey-white matter heterogeneity and multiple sclerosis-associated changes. *Nat Commun* 10(1): 1139; Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. (2017). Loss of „homeostatic“ microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain* 140(7): 1900-1913.
85. Pentru mai multe informații privind rolul emergent pe care microgliile l-ar putea juca în dezvoltarea unei varietăți de boli, vezi articolele următoare: Felsky D, Roostaei T, Nho K, Risacher SL, Bradshaw EM, Petyuk V, Schneider JA, Saykin A, Bennett DA, De Jager PL. (2019). Neuropathological correlates and genetic architecture of microglial activation in

elderly human brain. *Nat Commun* 10(1): 409; Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. (2017). Microglia activation and schizophrenia: Lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning. *Schizophr Bull* 43(3): 493-496; Regen F, Hellmann-Regen J, Costantini E, Reale M. (2017). Neuroinflammation and Alzheimer's disease: Implications for microglial activation. *Curr Alzheimer Res* 14(11): 1140-1148; Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, Fu T, Worringer K, Brown HE, Wang J, Kaykas A, Karmacharya R, Goold CP, Sheridan SD, Perlis RH. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci* 22(3): 374-385.

86. Meltzer A, Van de Water J. (2017). The role of the immune system in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology* 42(1): 284-298.

87. Borgaonkar DS, Murdoch JL, McKusick VA, Borkowf SP, Money JW, Robinson BW. (1968). The YY syndrome. *Lancet* 2(7565): 461-462; Nielsen J, Stiirup G, Tsuboi T, Romano D. (1969). Prevalence of the XYY syndrome in an institution for psychologically abnormal criminals. *Acta Psychiatr Scand* 45(4): 383-401; Fox RG. (1971). The XYY offender: A modern myth? *Journal of Crim Law and Criminol* 62(1): 59-73.

88. Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M. (2016). The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 90-100.

89. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262(5133): 578-580.

90. Godar SC, Bortolato M, Castelli MP, Casti A, Casu A, Chen K, Ennas MG, Tambaro S, Shih JC. (2014). The aggression and behavioral abnormalities associated with monoamine oxidase A deficiency are rescued by acute inhibition of serotonin reuptake. *J Psychiatr Res* 56: 1-9; Godar SC, Bortolato M, Frau R, Dousti M, Chen K, Shih JC. (2011). Maladaptive defensive behaviours in monoamine oxidase A-deficient mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 14(9): 1195-1207; Scott AL, Bortolato M, Chen K, Shih JC. (2008). Novel monoamine oxidase A knock out mice with humanlike spontaneous mutation. *Neuroreport* 19(7): 739-743.

91. McDermott R, Tingley D, Cowden J, Frazzetto G, Johnson DD. (2009). Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(7): 2118-2123; Chester DS, DeWall CN, Derefinko KJ, Estus S, Peters JR, Lynam DR, Jiang Y. (2015). Monoamine oxidase A (MAOA) genotype predicts greater aggression through impulsive reactivity to negative affect. *Behav Brain Res* 283: 97-101; González-Tapia MI, Obsuth I. (2015). „Bad genes” and criminal responsibility. *Int J Law Psychiatry* 39: 60-71.

92. Pentru mai multe informații privind gena MAOA, vezi Hunter P. (2010). The psycho gene. *EMBO Rep* 11(9): 667-669.

93. Palmer EE, Leffler M, Rogers C, Shaw M, Carroll R, Earl J, Cheung NW, Champion B, Hu H, Haas SA, Kalscheuer VM, Gecz J, Field M. (2016). New insights into Brunner syndrome and potential for targeted therapy. *Clin Genet* 89(1): 120-127.

94. Acest citat a fost preluat din teza de licență a lui Sarah Anne Murphy, intitulată „Born to Rage?: A Case Study of the Warrior Gene”, care poate fi găsită pe pagina de internet https://wakespace.lib.wfu.edu/bitstream/handle/10339/37295/Murphy_wfu_0248M_10224.pdf.

4. Vitalitate: De ce femeile trăiesc mai mult decât bărbații

95. Adair T, Kippen R, Naghavi M, Lopez AD. (2019). The setting of the rising sun? A recent comparative history of life expectancy trends in Japan and Australia. *PLoS One* 14(3): e0214578; GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 388(10053): 1459-1544. Pentru un articol care se axează pe țările cu cetățeni longevivi, inclusiv Japonia, vezi Marina Pitofsky, What countries have the longest life expectancies. *USA Today*, 27 iulie 2018. <https://eu.usatoday.com/story/news/2018/07/27/life-expectancies-2018-japan-switzerland-spain/848675002/>.
96. Pentru mai multe date și informații, vezi statistica din 2010 Afghanistan Mortality Survey at the United States Agency for International Development website: <https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1871/Afghanistan%20Mortality%20Survey%20Key%20Findings.pdf>.
97. Pentru mai multe informații despre acest subiect, vezi Griffin JP. (2008). Changing life expectancy throughout history. *J R Soc Med* 101(12): 577.
98. Benjamin B, Clarke RD, Beard RE, Brass W. (1963). A discussion on demography. *Proc R Soc Lon Series B Bio* 159(74): 38-65.
99. John Kelly. (2005). *The Great Mortality: An Intimate History of the Black Death, the Most Devastating Plague of All Time*. New York: Harper; Greenberg SJ. (1997). The „dreadful visitation”: Public health and public awareness in seventeenth-century London. *Bull Med Libr Assoc* 85(4): 391-401; Raoult D, Mouffok N, Bitam I, Piarroux R, Drancourt M. (2013). Plague: History and contemporary analysis. *J Infect* 66(1): 18-26. Pentru mai multe informații privind mortalitatea în timpul cumei bubonice din Londra, între secolele al XIV-lea și al XVII-lea, vezi Twigg G. (1992). *Plague in London: Spatial and temporal aspects of mortality*. <https://www.history.ac.uk/cmh/epitwig.html>.
100. Mai multe detalii despre rolul important jucat de aceste „căutătoare” în istoria Londrei, vezi Munkhoff R. (1999). Searchers of the dead: Authority, marginality, and the interpretation of plague in England, 1574-1665. *Gend Hist* 11(1): 1-29.
101. Morabia A. (2013). Epidemiology's 350th anniversary: 1662-2012. *Epidemiology* 24(2): 179-183; Slauter W. (2011). Write up your dead. *Med Hist* 17(1): 1-15.
102. Bellhouse DR. (2011). A new look at Halley's life table. *J Royal Stat Soc Series A* 174(3): 823-832; Halley E. (1693): An estimate of the degrees of the mortality of mankind, drawn from curious tables of the births and funerals at the city of Breslaw; with an attempt to ascertain the price of annuities upon lives. *Phil Trans Roy Soc London* 17: 596-610; Mary Virginia Fox. (2007). *Scheduling the Heavens: The Story of Edmond Halley*. Greensboro, NC: Morgan Reynolds; John Gribbin, Mary Gribbin. (2017). *Out of the Shadow of a Giant: Hooke, Halley, and the Birth of Science*. New Haven, CT: Yale University Press.
103. Anders Hald. (2003). *A History of Probability and Statistics and Their Applications Before 1750*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.
104. Peter Sprent, Nigel C. Smeeton. (2007). *Applied Nonparametric Statistical Methods*. Boca Raton, FL: CRC Press.
105. S-au publicat multe lucrări despre longevitatea femeilor. Dacă vrei să citești mai multe despre acest subiect, articolele următoare sunt un bun punct de start: Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, Ploton I, Sanlaville D, Gueyffier F, Lemaitre JF. (2018). Sex gap in

aging and longevity: Can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 9(1): 33; Pipoly I, Bokony V, Kirkpatrick M, Donald PF, Szekely T, Liker (2015). The genetic sex-determination system predicts adult sex ratios in tetrapods. *Nature* 527(7576): 91-94; Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* (6): 1022-1033.

106. Locul exact unde a fost abandonată Marguerite este controversat. Cel mai probabil este vorba de Belle Isle, deși unii au sugerat și alte insule. Dacă vrei să citești un roman istoric bazat aproximativ pe povestea lui Marguerite, vezi cartea scrisă de Elizabeth Boyer în 1975: *Marguerite de La Roque: A Story of Survival*. Novelty, OH: Veritie Press.

107. Despre călătoria tragică a grupului Donner s-a scris mult. Câteva relatări găsiți în următoarele: Donald L. Hardesty. (2005). *The Archaeology of the Donner Party*. Reno: University of Nevada Press; Grayson DK. (1993). Differential mortality and the Donner Party disaster. *Evol Anthropol* 2: 151-159.

108. Speranțele de viață estimate au fost publicate aici: France Mesle, Jacques Vallin (2012). *Mortality and Causes of Death in 20th-century Ukraine*. New York: Springer Science and Business Media. Se consideră că lucrarea lui Mesle și Vallin se bazează pe referințe istorice și statistice solide, care sunt cele mai demne de luat în seamă pentru acea epocă. Pentru mai multe informații, vezi Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.

109. Pentru mai multe informații privind unele diferențe fizice între femei și bărbați, vezi Ellen Casey, Joel Press J, Monica Rho M. (2016). *Sex Differences in Sports Medicine*. New York: Springer Publishing.

110. Lindahl-Jacobsen R, Hanson HA, Oksuzyan A, Mineau GP, Christensen K, Smith KR. (2013). The male-female health-survival paradox and sex differences in cohort life expectancy in Utah, Denmark, and Sweden 1850-1910. *Ann Epidemiol* 23(4): 161-166.

111. Pentru o analiză a cauzelor accidentelor de muncă mortale din Statele Unite ale Americii, vezi Clougherty JE, Souza K, Cullen MR. (2010). Work and its role in shaping the social gradient in health. *Ann N Y Acad Sci* 1186: 102-124; Bureau of Labor Statistics. Census of fatal occupational injuries summary, 2017. <https://www.bls.gov/news.release/cfoi.nrO.htm>.

112. Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in lifespan. *Cell Metab* 23(6): 1022-1033; Luy M. (2003). Causes of male excess mortality: Insights from cloistered populations. *Pop and Dev Review* 29(4): 647-676.

113. Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, Aguirre M, Gauthier L, Fleharty M, Kirby A, Cummings BB, Castel SE, Karczewski KJ, Aguet F, Byrnes A; GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis and Coordinating Center (LDACC)—Analysis Working Group; Statistical Methods groups—Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site—NDRI; Biospecimen Collection Source Site—RPCI; Biospecimen Core Resource—VARI; Brain Bank Repository—University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical—Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration & Visualization—EBI; Genome Browser Data Integration and Visualization—UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz; Lappalainen T, Regev A, Ardlie KG, Hacohen N, MacArthur DG. (2017). Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 550(7675): 244-248; Snell DM, Turner JMA. (2018). Sex

chromosome effects on male-female differences in mammals. *Curr Biol* 28(22): R1313-R1324; Raznahan A, Parikshak NN, Chandran V, Blumenthal JD, Clasen LS, Alexander-Bloch AF, Zinn AR, Wangsa D, Wise J, Murphy DGM, Bolton PF, Ried T, Ross J, Giedd JN, Geschwind DH. (2018). Sex-chromosome dosage effects on gene expression in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(28): 7398-7403; Balaton BP, Dixon- McDougall T, Peeters SB, Brown CJ. (2018). The exceptional nature of the X chromosome. *Hum Mol Genet* 27(R2): R242-R249.

114. Marcel Mazoyer, Laurence Roudart. (2006). *A History of World Agriculture: From the Neolithic Age to the Current Crisis*. New York: Monthly Review Press.

115. Attwell L, Kovarovic K, Kendal J. (2015). Fire in the Plio-Pleistocene: The functions of hominin fire use, and the mechanistic, developmental and evolutionary consequences. *J Anthropol Sci* 93: 1-20; Gowlett JA. (2016). The discovery of fire by humans: A long and convoluted process. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371: 1696.

116. Dribe M, Olsson M, Svensson P. (2015). Famines in the Nordic countries, AD 536-1875. *Lund Papers in Economic History* 138: 1-41; Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832- E840.

117. Datele sunt preluate din articolul lui Zaruli V., *Biology makes women and girls survivors*. 15 iulie 2018. <http://sciencenordic.com/biology-makes-women-and-girls-survivors>; precum si din articolul pe care dr. Virginia Zarulli l-a scris in colaborare si l-a publicat in PNAS: Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. (2018). Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(4): E832-E840.

118. Andrew F. Smith. (2011). *Potato: A Global History*. London: Reaktion Books; Machida-Hirano R. (2015). Diversity of potato genetic resources. *Breed Sci* 65(1): 26^10; Camire ME, Kubow S, Donnelly DJ. (2009). Potatoes and human health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 49(10): 823-840.

119. Comai L. (2005). The advantages and disadvantages of being polyploid. *Nat Rev Genet* (11): 836-846; Tanvir-Ul-Hassan Dar, Reiaz-Ul Rehman. (2017). Polyploidy: Recent Trends and Future Perspectives. New York: Springer.

120. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, Giugliani R, Burton BK, Scarpa M, Beck M, Jangelind Y, Hernberg-Stahl E, Larsen MP, Pulles T, Whiteman DAH. (2017). Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): Insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis* 12(1): 82.

121. Whiteman DA, Kimura A. (2017). Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): The past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther* 11: 2467-2480; Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tylki-Szymanska A, Jegu V, Beck M. (2017). Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis* 12(1): 161; Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, Han SJ, Jin DK. (2013). Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 8: 42.

122. Dacă vrei să citești mai multe despre Courtney, vezi următoarele: Ariella Gintzler. *How Courtney Dauwalter won the Moab 240 outright: The 32-year-old gapped second place (and first male) by 10 hours*. *Trail Runner Magazine*, 18 octombrie 2017.

<https://trailrunnermag.com/people/news/courtney-dauwalter-wins-moab-240.html>.

123. Acest citat este preluat din articolul următor: Taylor Rojek. There's no stopping ultrarunner Courtney Dauwalter: The 33-year-old ultrarunner is smashing records—and she doesn't plan on slowing down. *Runner's World*, 3 august 2018.

124. Angie Brown. The longer the race, the stronger we get. BBC Scotland, 17 ianuarie 2019. <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-edinburgh-east-fife-46906365>.

125. Acest citat este preluat din articolul următor: Meaghan Brown. The longer the race, the stronger we get. *Outside*, 11 aprilie 2017.

<https://www.outsideonline.com/2169856/longer-race-stronger-we-get>.

126. Acest citat este preluat din articolul următor, în care poți citi de asemenea despre victoria lui Kolbinger: Helen Pidd. Cancer researcher becomes first woman to win 4 000 km cycling race. *The Guardian*. 6 august, 2019.

<https://www.theguardian.com/sport/2019/aug/06/fiona-kolbinger-first-woman-win-transcontinental-cycling-race>.

5. Superimunitate: Costurile și beneficiile superiorității genetice

127. Ghio AJ. (2017). Particle exposure and the historical loss of Native American lives to infections. *Am J Respir Crit Care Med* 195(12): 1673; Shchelkunov SN. (2011). Emergence and reemergence of smallpox: The need for development of a new generation smallpox vaccine. *Vaccine*

29(Suppl 4): D49-53; Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. (2016). Defending against smallpox: A focus on vaccines. *Expert Rev Vaccines* 15(9): 1197-1211.

128. Pentru mai multe informații despre acest subiect, vezi Frank Fenner, Donald A. Henderson, Isao Arita, Zdenek Jezek, Ivan D. Ladnyi. (1988). *Smallpox and Its Eradication*. Geneva: World Health Organization; Jack W. Hopkins. (1989). *The Eradication of Smallpox: Organizational Learning and Innovation in International Health*. Boulder, CO: Westview Press.

129. Reardon S. (2014). Infectious diseases: Smallpox watch. *Nature* 509(7498): 22-24.

130. Pentru mai multe informații privind extraordinara realizare a OMS de eradicare completă a variolei pe tot globul vezi World Health Organization. The Smallpox Eradication Programme—SEP (1966-1980). <https://www.who.int/features/2010/smallpox/en/>.

131. D'Amelio E, Salemi S, D'Amelio R. (2016). Anti-infectious human vaccination in historical perspective. *Int Rev Immunol* 35(3): 260-290; Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A. (2015). Vaccines through centuries: Major cornerstones of global health. *Front Public Health* 3: 269.

132. Riedel S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 18(1): 21-25.

133. Damaso CR. (2018). Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lymph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines. *Lancet Infect Dis* 18(2): e55-e63.

134. Mucker EM, Hartmann C, Hering D, Giles W, Miller D, Fisher R, Huggins J. (2017). Validation of a pan-orthopox real-time PCR assay for the detection and quantification of viral genomes from nonhuman primate blood. *Virol J* 14(1): 210.

135. Vezi articolul următor pentru mai multe informații privind utilizarea etică a subiecților umani în cercetarea medicală: Davies H. (2007). Ethical reflections on Edward Jenner's experimental treatment. *J Med Ethics* 33(3): 174-176.

136. Riedel S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 18(1): 21-25.
137. Jenson AB, Ghim SJ, Sundberg JP. (2016). An inquiry into the causes and effects of the variolae (or Cowpox. 1798). *Exp Dermatol* 25(3): 178- 180.
138. Pentru mai multe informații despre Jenner, vezi London School of Hygiene and Tropical Medicine. Edward Jenner (1749-1823). <https://www.lshtm.ac.uk/aboutus/introducing/history/frieze/edward-jenner>.
139. Rusnock A. (2009). Catching cowpox: The early spread of smallpox vaccination, 1798-1810. *Bull Hist Med* 83(1): 17-36.
140. Dine G, Ulman YI. (2007). The introduction of variolation „A La Turca” to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. *Vaccine* 25(21):4261-4265; Rathbone J. (1996). Lady Mary Wortley Montague's contribution to the eradication of smallpox. *Lancet* 347(9014): 1566.
141. Barnes D. (2012). The public life of a woman of wit and quality: Lady Mary Wortley Montagu and the vogue for smallpox inoculation. *Fem Stud* 38(2): 330-362; Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) „An account of inoculation.” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370 (1666).
142. Dine G, Ulman YI. (2007). The introduction of variolation „A La Turca” to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. *Vaccine* 25(21): 4261-4265; Simmons BJ, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. (2015). Smallpox: 12,000 years from plagues to eradication: A dermatologic ailment shaping the face of society. *JAMA Dermatol* 151(5): 521.
143. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. (2017). Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 33: 577-599; Klein SL, Pekosz A. (2014). Sex- based biology and the rational design of influenza vaccination strategies. *J Infect Dis* 3: S114-119.
144. Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) „An account of inoculation.” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 1666.
145. Stone AF, Stone WD. (2002). Lady Mary Wortley Montagu: Medical and religious controversy following her introduction of smallpox inoculation. *J Med Biogr* 10(4): 232-236.
146. Transactions: Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) „An account of inoculation.” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 1666.
147. Deși nu avea pregătire oficială de medic sau de om de știință, Sutton a inoculat mii de oameni împotriva variolei și a făcut multe observații interesante. Pentru detalii legate de această poveste de viață incitantă, vezi Boylston A. (2012). Daniel Sutton, a forgotten 18th century clinician scientist. *J R Soc Med* 105(2): 85-87.
148. Acest citat este preluat din Weiss RA, Esparza J. (2015). The prevention and eradication of smallpox: A commentary on Sloane (1755) „An account of inoculation.” *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370: 1666.
149. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. ed. 4. New York: Garland Science; Li J, Yin W, Jing Y, Kang D, Yang L, Cheng J, Yu Z, Peng Z, Li X, Wen Y, Sun X, Ren B, Liu C. (2019). The coordination between B cell receptor signaling and the actin cytoskeleton during B cell activation. *Front Immunol* 9: 3096.
150. Klein SL, Pekosz A. (2014). Sex-based biology and the rational design of influenza vaccination strategies. *J Infect Dis* 209 Suppl 3: SI 14-9; Klein SL, Marriott I, Fish EN.

- (2015). Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 109(1): 9-15.
151. Naica A, Zumbun EE. (2010). ACAM2000: The new smallpox vaccine for United States Strategic National Stockpile. *Drug Des Devel Ther* 4: 71-79; Nagata LP, Irwin CR, Hu WG, Evans DH. (2018). Vaccinia- based vaccines to biothreat and emerging viruses. *Biotechnol Genet Eng Rev* 34(1): 107-121; Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney- Delman D, Guarnizo JT, Beigi RH, Edwards KM, Fisher MC, Frey SE, Lynfield R, Willoughby RE. (2015). Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. *MMWR Recomm Rep* 64(RR-02): 1-26; Habeck M. (2002). UK awards contract for smallpox vaccine. *Lancet Infect Dis* 2(6): 321; Stamm LV. (2015). Smallpox redux? *JAMA Dermatol* 151(1): 13-14; Wiser I, Balicer RD, Cohen D. (2007). An update on smallpox vaccine candidates and their role in bioterrorism related vaccination strategies. *Vaccine* 25(6): 976-984.
152. Pentru mai multe despre istoria Morții Negre, pe care am cercetat-o în detaliu, vezi una dintre cărțile mele precedente: Sharon Moalem și Jonathan M. Prince. (2007). *Survival of the Sickest: A Medical Maverick Discovers Why We Need Disease*. New York: William Morrow.
153. Mulți patogeni bacterieni și fungici care infectează oamenii și animalele și provoacă boli se bazează pe disponibilitatea și achiziția fierului. Interesant este că mulți dintre aceștia sau alți microbi înrudiți vor infecta și plantele, insectele și alte specii vertebrate. Pentru mai multe informații și o listă de alte organisme bacteriene a căror patogenitate depinde de fier, vezi articolele următoare: Moalem S, Weinberg ED, Percy ME. (2004). Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: Implications for infectious disease and survival. *Biometals* 17(2): 135-139; Holden VI, Bachman MA. (2015). Diverging roles of bacterial siderophores during infection. *Metallomics* 7(6): 986-995; Lyles KV, Eichenbaum Z. (2018). From host heme to iron: The expanding spectrum of heme degrading enzymes used by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol* 8: 198; Nevitt T. (2011). War-Fe-re: Iron at the core of fungal virulence and host immunity. *Biometals* 24(3): 547-558; Rakin A, Schneider L, Podladchikova O. (2012). Hunger for iron: The alternative siderophore iron scavenging systems in highly virulent *Yersinia*. *Front Cell Infect Microbiol* 2: 151.
154. Perry RD, Fetherston JD. (2011). Yersiniabactin iron uptake: Mechanisms and role in *Yersinia pestis* pathogenesis. *Microbes Infect* 13(10): 808-817.
155. Berglof A, Turunen JJ, Gissberg O, Bestas B, Blomberg KE, Smith CI. (2013). Agammaglobulinemia: Causative mutations and their implications for novel therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 9(12): 1205-1221.
156. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, Pienkowski C, Chaumeil J, Mejia JE, Guery JC. (2018). TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 3(19).
157. Pentru mai multe informații despre viața lui David Vetter, vezi următoarele articole: Berg LJ. (2008). The „bubble boy” paradox: An answer that led to a question. *J Immunol* 181(9): 5815-5816; Hollander SA, Hollander EJ. (2018). The boy in the bubble and the baby with the Berlin heart: The dangers of „bridge to decision” in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J* 64(6): 831-832. Există de asemenea o listă de articole și rezumate privind povestea și boala lui pe site-ul Immune Deficiency Foundation: <https://primaryimmune.org/living-pi-explaining-pi-others/story-david>.
158. Klein SL, Pekosz A. (2014). Sex-based biology and the rational design of influenza vaccination strategies. *J Infect Dis* 3: SI 14-119.

159. Rider V, Abdou NI, Kimler BF, Lu N, Brown S, Fridley BL. (2018). Gender bias in human systemic lupus erythematosus: A problem of steroid receptor action? *Front Immunol* 9: 611.
160. Donald E. Thomas. (2014). *The Lupus Encyclopedia: A Comprehensive Guide for Patients and Families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
161. Mai multe informații despre bolile auto imune, pe site-ul NIH: https://www.niehs.nih.gov/health/materials/autoimmune_diseases_508.pdf.
162. Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Ellis JA. (2016). Sex bias in paediatric autoimmune disease—not just about sex hormones? *J Autoimmun* 69: 12- 23; Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, James R. O'Dell. (2017). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. New York: Elsevier.
163. Mackay IR. (2010). Travels and travails of autoimmunity: A historical journey from discovery to rediscovery. *Autoimmun Rev* 9(5): A251-258; Silverstein AM. (2001). Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. *Nat Immunol* 2(4): 279-281.
164. Cruz-Adalia A, Ramirez-Santiago G, Calabia-Linares C, Torres- Torresano M, Feo L, Galán-Diez M, Fernández-Ruiz E, Pereiro E, Guttman P, Chiappi M, Schneider G, Carrascosa JL, Chichón FJ, Martínez Del Hoyo G, Sánchez-Madrid F, Veiga E. (2014). T cells kill bacteria captured by transinfection from dendritic cells and confer protection in mice. *Cell Host Microbe* 15(5): 611-622; Cruz-Adalia A, Veiga E. (2016). Close encounters of lymphoid cells and bacteria. *Front Immunol* 7: 405.
165. Daley SR, Teh C, Hu DY, Strasser A, Gray DHD. (2017). Cell death and thymic tolerance. *Immunol Rev* 277(1): 9-20; Kurd N, Robey EA. (2016). T-cell selection in the thymus: A spatial and temporal perspective. *Immunol Rev* 271(1): 114-26; Xu X, Zhang S, Li P, Lu J, Xuan Q, Ge Q. (2013). Maturation and emigration of single-positive thymocytes. *Clin Dev Immunol*, doi: 10.1155/2013/282870.
166. Berrih-Aknin S, Panse RL, Dragin N. (2018). AIRE: A missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1412(1): 21-32; Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Biferi MG, Berthault C, Serraf A, Nottin R, Klatzmann D, Cumano A, Barkats M, Le Panse R, Berrih-Aknin S. (2016). Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest* 126(4): 1525-1537; Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, Mendes- da-Cruz DA. (2018). Update on Aire and thymic negative selection. *Immunology* 153(1): 10-20; Zhu ML, Bakhru P, Conley B, Nelson JS, Free M, Martin A, Starmer J, Wilson EM, Su MA. (2016). Sex bias in CNS autoimmune disease mediated by androgen control of autoimmune regulator. *Nat Commun* 7: 11350.
167. Ishido N, Inoue N, Watanabe M, Hidaka Y, Iwatani Y. (2015). The relationship between skewed X chromosome inactivation and the prognosis of Graves' and Hashimoto's diseases. *Thyroid* 25(2): 256-261; Kanaan SB, Onat OE, Balandraud N, Martin GV, Nelson JL, Azzouz DF, Auger I, Arnoux F, Martin M, Roudier J, Ozcelik T, Lambert NC. (2016). Evaluation of X chromosome inactivation with respect to HLA genetic susceptibility in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *PLoS One* 11(6): e0158550; Simmonds MJ, Kavvoura FK, Brand O J, Newby PR, Jackson LE, Hargreaves CE, Franklyn JA, Gough SC. (2014). Skewed X chromosome inactivation and female preponderance in autoimmune thyroid disease: An association study and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1): E1 27- 131.
168. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 67(1): 7-30.

169. Pentru o listă completă a tipurilor de cancer și a incidenței acestora, vezi National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program website: <https://seer.cancer.gov>.
170. Abegglen LM, Caulin AF, Chan A, Lee K, Robinson R, Campbell MS, Kiso WK, Schmitt DL, Waddell PJ, Bhaskara S, Jensen ST, Maley CC, Schiffman JD. (2015). Potential mechanisms for cancer resistance in elephants and comparative cellular response to DNA damage in humans. *JAMA* 314(17): 1850-1860.
171. Vazquez JM, Sulak M, Chigurupati S, Lynch VJ. (2018). A zombie LIF gene in elephants is upregulated by TP53 to induce apoptosis in response to DNA damage. *Cell Rep* 24(7): 1765-1776.
172. Dunford A, Weinstock DM, Savova V, Schumacher SE, Cleary JP, Yoda A, Sullivan TJ, Hess JM, Gimelbrant AA, Beroukhi R, Lawrence MS, Getz G, Lane AA. (2017). Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 49(1): 10-16; Wainer Katsir K, Liniaí M. (2019). Human genes escaping X-inactivation revealed by single cell expression data. *BMC Genomics* 20(1): 201; Carrel L, Brown CJ. (2017). When the Lyonized chromosome roars: Ongoing expression from an inactive X chromosome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 372(1733).

6. Starea de bine: De ce sănătatea femeilor nu este la fel cu sănătatea

bărbaților

173. Vezi următoarele articole pentru o introducere în acest subiect: Lee H, Pak YK, Yeo EJ, Kim YS, Paik HY, Lee SK. (2018). It is time to integrate sex as a variable in preclinical and clinical studies. *Exp Mol Med* 50(7): 82; Ramirez FD, Motazedian P, Jung RG, Di Santo P, MacDonald Z, Simard T, Clancy AA, Russo JJ, Welch V, Wells GA, Hibbert B. (2017). Sex bias is increasingly prevalent in preclinical cardiovascular research: Implications for translational medicine and health equity for women; A systematic assessment of leading cardiovascular journals over a 10-year period. *Circulation* 135(6): 625-626; Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. (2018). Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: Essentials for investigators. *Endocr Rev* 39(4): 424-439; Shansky RM, Woolley CS. (2016). Considering sex as a biological variable will be valuable for neuroscience research. *J Neurosci* 36(47): 11817-11822; Weinberger AH, McKee SA, Mazure CM. (2010). Inclusion of women and gender-specific analyses in randomized clinical trials of treatments for depression. *J Womens Health* 19(9): 1727-1732.
174. Pentru mai multe informații privind fierul și cantitățile necesare diferite ale sexelor genetice, vezi National Institutes of Health. Health information: Iron. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional>. Pentru zinc, site-ul corespunzător poate fi găsit la <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>.
175. Următoarele linii directoare pentru industrie au fost publicate în 1987. Pentru mai multe informații, vezi U.S. Food and Drug Association. (Februarie 1987). Format and content of the nonclinical pharmacology/ toxicology section of an application. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079234.pdf>.
176. Citatul este preluat de pe site-ul FDA și poate fi găsit la

<https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm472932.htm>.

177. Pentru o prezentare istorică și o actualizare contemporană privind includerea și excluderea femeilor din testele clinice, vezi Thibaut F. (2017). Gender does matter în clinical research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 267(4): 283-284; Zakiniaez Y, Cosgrove KP, Potenza MN, Mazure CM. (2016). Balance of the sexes: Addressing sex differences în preclinical research. *Yale J Biol Med* 89(2): 255-259; FDA. Gender studies în product development: Historical overview.

<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134466.htm>.

178. Pentru mai multe informații, vezi National Institutes of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects în clinical research. https://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines.htm.

179. Subiectul reprezentării insuficiente a femeilor în toate fazele testelor clinice este încă dezbătut. Mai sunt multe de făcut, mai ales în Faza I și Faza a II-a, pentru a se ajunge la egalitate între sexe în toate testele clinice pentru medicamente și tratamentele care urmează a fi prescrise pentru ambele sexe. Vezi următorul studiu și comentariu pentru informații mai detaliate despre acest subiect: Gispén-de Wied C, de Boer A. (2018). Comentariu la „Gender differences în clinical registration trials; is there a real problem?” by Labots et al. *Br J Clin Pharmacol* 84(8): 1639-1640; Labots G, Jones A, de Visser SJ, Rissmann R, Burggraaf J. (2018). Gender differences în clinical registration trials: Is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol* 84(4): 700-707; Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ, Elahi M, Temple RJ, Woodcock J. (2018). Participation of women în clinical trials supporting FDA approval of cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 71(18): 1960-1969.

180. Norman JL, Fixen DR, Saseen JJ, Saba LM, Linnebur SA. (2017). Zolpidem prescribing practices before and after Food and Drug Administration required product labeling changes. *SAGE Open Med*. doi: 10.1177/2050312117707687; Booth JN III, Behring M, Cantor RS, Colantonio LD, Davidson S, Donnelly JP, Johnson E, Jordan K, Singleton C, Xie F, McGwin G Jr. (2016). Zolpidem use and motor vehicle collisions în older drivers. *Sleep Med* 20: 98-102.

181. Rubin JB, Hameed B, Gottfried M, Lee WM, Sarkar M; Acute Liver Failure Study Group. (2018). Acetaminophen-induced acute liver failure is more common and more severe în women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(6): 936-946.

182. Clayton JA, Collins FS. (2014). Policy: NIH to balance sex în cell and animal studies. *Nature* 509(7500): 282-283; Miller LR, Marks C, Becker JB, Hum PD, Chen WJ, Woodruff T, McCarthy MM, Sohrabji F, Schiebinger L, Wetherington CL, Makris S, Arnold AP, Einstein G, Miller VM, Sandberg K, Maier S, Cornelison TL, Clayton JA. (2017). Considering sex as a biological variable în preclinical research. *FASEB J* 31(1): 29-34; Ventura-Clapier R, Dworatzek E, Seeland U, Kararigas G, Arnal JF, Brunelleschi S, Carpenter TC, Erdmann J, Franconi F, Giannetta E, Glezerman M, Hofmann SM, Junien C, Katai M, Kublickiene K, König IR, Majdic G, Malorni W, Mieth C, Miller VM, Reynolds RM, Shimokawa H, Tannenbaum C, D'Ursi AM, Regitz-Zagrosek V. (2017). Sex în basic research: Concepts în the cardiovascular field. *Cardiovasc Res* 113(7): 711-724.

183. Pentru o listă cu medicamentele care au fost retrase de pe piața americană în perioada 1997-2000 ca urmare a dovezilor privind riscurile crescute pentru sănătatea femeilor, vezi următorul site:

<https://www.gao.gov/new.items/dO1286r.pdf>.

184. Waxman DJ, Holloway MG. (2009). Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 76(2): 215-228; Whitley HP, Lindsey W. (2009). Sex-based differences in drug activity. *Am Fam Physician* 80(11): 1254-1258.
185. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37(11): 529-547; Datz FL, Christian PE, Moore J. (1987). Gender-related differences in gastric emptying. *J Nucl Med* 28(7): 1204-1207; Islam MM, Iqbal U, Walther BA, Nguyen PA, Li YJ, Dubey NK, Poly TN, Masud JHB, Atique S, Syed-Abdul S. (2017). Gender-based personalized pharmacotherapy: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 295(6): 1305–1317.
186. Chey WD, Paré P, Viegas A, Ligozio G, Shetzline MA. (2008). Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 103(5): 1217-1225; Tack J, Müller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, Schnekenbuehl S, Dunger-Baldauf C, Rueegg P. (2005). A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 54(12): 1707-1713; Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. (2003). Tegaserod: A review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. *Drugs* 63(11): 1101-1120.
187. McCullough LD, Zeng Z, Blizzard KK, Debchoudhury I, Hum PD. (2005). Ischemic nitric oxide and poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cerebral ischemia: Male toxicity, female protection. *J Cereb Blood Flow Meta* 25(4): 502-512. Pentru mai multe informații, vezi National Institutes of Health. Sex as biological variable: A step toward stronger science, better health, <https://orwh.od.nih.gov/about/director/messages/sex-biological-variable>.
188. Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, Hiscock R. (2012). Three-year follow-up of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency. *Obstet Gynecol* 119(2 Pt 1): 321-327; Kalejaiye O, Vy M, Drake MJ. (2015). Classification of stress urinary incontinence. *World J Urol* 33(9): 1215-1220.
189. Pentru mai multe informații despre ejacularea feminină, vezi cartea și articolul următoare: Sharon Moalem. (2009). *How Sex Works: Why We Look, Smell, Taste, Feel and Act the Way We Do*. New York: HarperCollins; Wimpissinger F, Stifter K, Grin W, Stackl W. (2007). The female prostate revisited: Perineal ultrasound and biochemical studies of female ejaculate. *J Sex Med* 4(5): 1388-1393.
190. Korda JB, Goldstein SW, Sommer F. (2010). The history of female ejaculation. *J Sex Med* 7(5): 1965-1975; Moalem S, Reidenberg JS. (2009). Does female ejaculation serve an antimicrobial purpose? *Med Hypotheses* 73(6): 1069-1071.
191. Biancardi MF, Dos Santos FCA, de Carvalho HF, Sanches BDA, Taboga SR. (2017). Female prostate: Historical, developmental, and morphological perspectives. *Cell Biol Int* 41(11): 1174-1183; Korda JB, Goldstein SW, Sommer F. (2010). The history of female ejaculation. *J Sex Med* 7(5): 1965-1975.
192. O investigație privind originile secreției vaginale abundente în timpul actului sexual: „Enough to wet the bed”: That „is not urine”. *J Sex Res* 20(2): 194-210.
193. John T. Hansen (2018). *Netter's Clinical Anatomy*. New York: Elsevier; Wimpissinger F, Tscherney R, Stackl W. (2009). Magnetic resonance imaging of female prostate pathology. *J Sex Med* 6(6): 1704-1711.

194. Sharon Moalem. (2009). *How Sex Works: Why We Look, Smell, Taste, Feel and Act the Way We Do*. New York: HarperCollins.
195. Dietrich W, Susani M, Stifter L, Haitei A. (2011). The human female prostate-immunohistochemical study with prostate-specific antigen, prostate-specific alkaline phosphatase, and androgen receptor and 3-D remodeling. *J Sex Med* 8(10): 2816-2821.
196. Așa cum am menționat în text, s-au raportat extrem de puține cazuri de cancer de prostată la femei, unele însoțite de o creștere a nivelului de antigen specific de prostată în ser (PSA). Pentru mai multe informații despre acest subiect, vezi articolele următoare : Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podratz KC. (1994). Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol* 55(2): 304-307; Korytko TP, Lowe GJ, Jimenez RE, Pohar KS, Martin DD. (2012). Prostate-specific antigen response after definitive radiotherapy for Skene's gland adenocarcinoma resembling prostate adenocarcinoma. *Urol Oncol* 30(5): 602-606; Pongtippan A, Malpica A, Levenback C, Deavers MT, Silva EG. (2004). Skene's gland adenocarcinoma resembling prostatic adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 23(1): 71-74; Tsutsumi S, Kawahara T, Hattori Y, Mochizuki T, Teranishi JI, Makiyama K, Miyoshi Y, Otani M, Uemura H. (2018). Skene duct adenocarcinoma in a patient with an elevated serum prostate-specific antigen level: A case report. *J Med Case Rep* 12(1): 32; Zaviacic M, Ablin RJ. The female prostate and prostate-specific antigen. (2000). Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term „prostate” in the human female. *Histol Histopathol* 15(1): 131-142.
197. Moalem S, Weinberg ED, Percy ME. (2004). Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: Implications for infectious disease and survival. *Biometals* 17(2): 135-139; Galaris D, Pantopoulos K. (2008). Oxidative stress and iron homeostasis: Mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 45(1): 1-23; Kander MC, Cui Y, Liu Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: A new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med* 21(5): 1024-1032; Pilo F, Angelucci E. (2018). A storm in the niche: Iron, oxidative stress and haemopoiesis. *Blood Rev* 32(1): 29-35.
198. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK. (1996). A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13(4): 399-408.
199. Pentru mai multe informații privind relația dintre fier și sănătatea umană, vezi cartea următoare: Shāron Moalem with Jonathan M. Prince. (2007). *Survival of the Sickest: A Medical Maverick Discovers Why We Need Disease*. New York: William Morrow.
200. Deși în prezent sunt testate metode noi de tratament, pe lângă modificările introduse în alimentație, flebotomia sau sângerarea terapeutică rămâne cel mai comun tratament folosit astăzi pentru hemocromatoză. Pentru mai multe despre acest subiect, vezi cartea și articolele următoare: Robert Root-Bernstein, Michele Root-Bernstein. (1997). *Honey, Mud, Maggots, and Other Medical Marvels: The Science Behind Folk Remedies and Old Wives' Tales*. Boston: Houghton Mifflin; Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. (2019). ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *AM J Gastroenterol* 114(8):

- 1202-1218. Pentru un articol privind istoria sângerării terapeutice, vezi Seigworth GR. (1980). Bloodletting over the centuries. *NY State J Med* 80(13): 2022-2028.
201. Mazzotti G, Falconi M, Teti G, Zago M, Lanari M, Manzoli FA. (2010). The diagnosis of the cause of the death of Venerina. *J Anat* 216(2): 271-274.
202. Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Blasi PR. (2016). Screening for skin cancer in adults: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 316(4): 436-447; Wernli KJ, Henrikson NB, Morrison CC, Nguyen M, Pocobelli G, Whitlock EP. (2016). Screening for skin cancer in adults: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. USPSTF: Agency for Healthcare Research and Quality. Disponibil la <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379854/>.
203. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrist BA, Koh HK. (2002). Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969- 1999. *JAMA* 288(14): 1719-1720; Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. (2014). Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 28(6): 1005-1011.
204. Deși este totuși posibil să se contracteze melanomul în regiuni ale corpului neexpuse la soare (cavitatea orală și sinusurile nazale, de exemplu), logica generală din spatele localizării majorității cazurilor de melanom este expunerea crescută la ultraviolete. Vezi următoarele articole pentru mai multe informații pe acest subiect: Chevalier V, Barbe C, Le Clainche A, Arnoult G, Bernard P, Hibon E, Grange F. (2014). Comparison of anatomical locations of cutaneous melanoma in men and women: A population-based study in France. *Br J Dermatol* 171(3): 595-601; Lesage C, Barbe C, Le Clainche A, Lesage FX, Bernard P, Grange F. (2013). Sex- related location of head and neck melanoma strongly argues for a major role of sun exposure in cars and photoprotection by hair. *J Invest Dermatol* 133(5): 1205-1211.
205. Chacko L, Macaron C, Burke CA. (2015). Colorectal cancer screening and prevention in women. *Dig Dis Sci* 60(3): 698-710; Li CH, Haider S, Shiah YJ, Thai K, Boutros PC. (2018). Sex differences in cancer driver genes and biomarkers. *Cancer Res* 78(19): 5527-5537; Radkiewicz C, Johansson ALV, Dickman PW, Lambe M, Edgren G. (2017). Sex differences in cancer risk and survival: A Swedish cohort study. *Eur J Cancer* 84: 130-140.
206. Resch JE, Rach A, Walton S, Broshek DK. (2017). Sport concussion and the female athlete. *Clin Sports Med* 36(4): 717-739; Covassin T, Moran R, Elbin RJ. (2016). Sex differences in reported concussion injury rates and time loss from participation: An update of the National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance Program from 2004-2005 through 2008- 2009. *J Athl Train* 51(3): 189-194.
207. Dick RW. (2009). Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med Suppl* 1: i46-50; Yuan W, Dudley J, Barber Foss KD, Ellis JD, Thomas S, Galloway RT, DiCesare CA, Leach JL, Adams J, Maloney T, Gadd B, Smith D, Epstein JN, Grooms DR, Logan K, Howell DR, Altaye M, Myer GD. (2018). Mild jugular compression collar ameliorated changes in brain activation of working memory after one soccer season in female high school athletes. *J Neurotrauma* 35(11): 1248- 1259.
208. Resch JE, Rach A, Walton S, Broshek DK. (2017). Sport concussion and the female athlete. *Clin Sports Med* 36(4): 717-739; Tierney RT, Sitler MR, Swanik CB, Swanik KA, Higgins M, Torg J. (2005). Gender differences in head-neck segment dynamic stabilization during head acceleration. *Med Sci Sports Exerc* 37(2): 272-279.

209. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. (2018). Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol. 1 și 2. ed. 20. New York: McGraw-Hill Education.
210. Harmon KG, Drezner JA, Gammons M, Guskiewicz KM, Halstead M, Herring SA, Kutcher JS, Pana A, Putukian M, Roberts WO. (2013). American Medical Society for Sports Medicine position statement: Concussion in sport. 47(1): 15-26.
211. Sollmann N, Echlin PS, Schultz V, Viher PV, Lyall AE, Tripodis Y, Kaufmann D, Hartl E, Kinzel P, Forwell LA, Johnson AM, Skopelja EN, Lepage C, Bouix S, Pasternak O, Lin AP, Shenton ME, Koerte IK. (2017). Sex differences in white matter alterations following repetitive subconcussive head impacts in collegiate ice hockey players. *Neuroimage Clin* 17: 642-649.
212. Chauhan A, Moser H, McCullough LD. (2017). Sex differences in ischaemic stroke: Potential cellular mechanisms. *Clin Sci* 131(7): 533-552; King A. (2011). The heart of a woman: Addressing the gender gap in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 8(11): 239-240; Angela H.E.M. Maas, C. Noel Bairey Merz, eds. (2017). *Manual of Gynecardiology: Female-Specific Cardiology*. New York: Springer; Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. (2017). Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev* 97(1): 1-37.
213. Cardiomiopatia takotsubo a fost descrisă prima oară de dr. Hiraku Sato în 1990, într-un articol scris în japoneză. Vezi următoarele articole pentru mai multe informații despre acest subiect: Berry D. (2013). Dr. Hikaru Sato and Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome. *Eur Heart J* 34(23): 1695; Kurisu S, Kihara Y. (2012). Takotsubo cardiomyopathy: Clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol* 60(6): 429-37; Tofield A. (2016). Hikaru Sato and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 37(37): 2812.
214. Pentru o listă la zi a numărului de pacienți care așteaptă un transplant de organe în Statele Unite ale Americii, vezi site-ul următor <https://unos.org/data/transplant-trends/waiting-list-candidates-by-organ-type/>.
215. Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Kawamura T, Ogura M, Yokoo T. (2014). Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J* 7(2): 107-114.
216. Lai Q, Giovanardi F, Melandro F, Larghi Laureiro Z, Merli M, Lattanzi B, Hassan R, Rossi M, Mennini G. (2018). Donor-to-recipient gender match in liver transplantation: A systematic review and metaanalysis. *World J Gastroenterol* 24(20): 2203-2210; Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. (2016). Organ transplantation and gender differences: A paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ* 7: 35.
217. Martinez-Selles M, Almenar L, Paniagua-Martin MJ, Segovia J, Delgado JF, Arizón JM, Ayesta A, Lage E, Brossa V, Manito N, Pérez-Villa F, Diaz-Molina B, Rábago G, Blasco-Peiró T, De La Fuente Galán L, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F; Spanish Registry of Heart Transplantation. (2015). Donor/recipient sex mismatch and survival after heart transplantation: Only an issue in male recipients? An analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry. *Transpl Int* 28(3): 305-313; Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH. (2013). The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 27(5): 764-771.
218. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E, Meade M, Hanna S, Badiwala M, Ross H. (2018). Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 104(2): 151-160; Puoti

F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. (2016). Organ transplantation and gender differences: A paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ* 7: 35.

Concluzie: De ce sunt importanți cromozomii sexuali

219. Yang YA, Chong A, Song J. (2018). Why is eradicating typhoid fever so challenging: implications for vaccine and therapeutic design. *Vaccines (Basel)* 6(3). Vezi următorul site al Organizației Mondiale a Sănătății pentru mai multe informații:

<https://www.who.int/ith/vaccines/typhoidfever/en/>.

220. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. (2019). Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Semin Immunopathol* 41(2): 239-249; Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. (2017). Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 33: 577-599; Giefing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstein B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14(3): 309-321; Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Moller M. (2019). The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 13(1): 2.

221. Gershoni M, Pietrokovski S. (2017). The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biol* 15(1): 7.

222. Date privind raportul dintre sexe la naștere sunt disponibile pentru aproape toate țările și sunt păstrate de ONU; vezi site-ul următor: <http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3A52>.

223. Pentru mai multe articole științifice, vezi Dulken B, Brunet A. (2015). Stem cell aging and sex: Are we missing something? *Cell Stem Cell* 16(6): 588-590; Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, Plotton I, Sanlaville D, Gueyffier F, Lemaitre JF. (2018). Sex gap in aging and longevity: Can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ* 9(1); Ostan R, Monti D, Guerreschi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. (2016). Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)* 130(19): 1711-1725. Pentru mai multe informații privind împărțirea peisajului demografic între bărbați și femei, vezi https://unstats.un.org/unsd/gender/downloads/WorldsWomen2015_chapter1_t.pdf.

224. Întrucât în cazul persoanelor vârstnice raportul dintre sexe nu este 1:1, astfel de comparații între sexe sunt întotdeauna ponderate pentru a ține cont de vârstă și sex. Vezi studiul următor pentru mai multe detalii: Austad SN, Fischer KE. (2016). Sex differences in life-span. *Cell Metab* 23(6): 1022-1033.

225. Dacă vrei să vezi câteva fotografii și să citești mai multe despre viața uluitoare a lui Tanaka, vezi site-urile următoare: <http://www.guinnessworldrecords.com/news/2019/3/worlds-oldest-person-confirmed-as-116-year-old-kane-tanaka-from-japan>; https://www.bbc.com/news/video_and_audio/headlines/47508517/oldest-living-person-kane-tanaka-celebrates-getting-the-guinness-world-record.

Pipoly I, Bokony V, Kirkpatrick M, Donald PF, Szekely T, Liker A. (2015). The genetic sex-determination

system predicts adult sex ratios în tetrapods. Nature 527(7576): 91-94

.Mulțumiri

Le sunt deosebit de recunoscător tuturor participanților la cercetare și pacienților care au oferit detalii cu atât de multă generozitate (generozitatea lor a inclus și timpul acordat, dar și mostre de sânge, țesut, material genetic și scanări faciale), ceea ce m-a ajutat să realizez multe dintre studiile descrise în această carte, precum și cercetările legate de studiul diferențelor dintre sexele genetice de-a lungul anilor. De asemenea, doresc să mulțumesc tuturor agențiilor pentru boli rare și agențiilor guvernamentale care m-au susținut în activitatea de cercetare. Dintre numeroșii colegi de cercetare, studenți de la școala post-doctorală și studenți de la master, aș dori să mulțumesc în mod special profesorului Jason T. C. Tzen () de la Universitatea Națională Chung Hsing (NCHU). Discuțiile și corespondența cu Jason cu privire la strategiile biologice de coping (adaptare) comune și diferite la plante și la animale, în fața stresului de mediu extrem și în cadrul a numeroase specii, discuții care au avut loc pe parcursul mai multor ani, mi-au fost de foarte mare ajutor, pe măsură ce premisa teoretică a acestei cărți a început să prindă contur. Așa cum mi-au reamintit mereu conversațiile noastre, mai există încă foarte multe lucruri pe care nu le-am descoperit despre *Camellia sinensis sinensis*, indiferent unde anume în lume crește această plantă. Aș dori să menționez ospitalitatea deosebită a celor de la Centro Internacional de la Papa (CIP). Mulțumiri speciale Măriei Elena Lanatta de la CIP – abilitățile ei organizatorice nemaiîntâlnite au oferit îndrumarea și structura necesare vizitelor mele și colaborării cu toți membrii personalului. Deoarece atât de multe plante de cultură importante pentru omenire, cum ar fi cartoful, își au originea în Anzi, activitatea CIP pentru protecția biodiversității din această zonă și, deci, pentru asigurarea siguranței noastre alimentare este absolut esențială. Istoria ne învață că nu putem fi niciodată prea bine pregătiți pentru a face față data viitoare când apare un patogen care ne distruge recoltele și readuce foametea. Din acest motiv continui să fiu impresionat de munca celor de la organizația Paznicii Cartofului. Spre deosebire de multe alte plante de cultură, cartofii cresc din alți cartofi de sămânță. Astfel, stocarea și protejarea miilor de varietăți de cartofi cu care se ocupă aceștia este o poliță de asigurare suplimentară pentru întreaga umanitate. Ca de obicei, m-au primit cu ospitalitate impecabilă, iar belșugul de daruri pe care le-au împărțit cu mine în timpul vizitelor m-a mișcat în mod deosebit. Nu aș fi reușit să realizez nicio parte din această cercetare de importanță crucială fără ajutorul Asociación ANDES, care mi-a oferit o coordonare și o programare esențiale și profesioniste. Alejandro Argumedo a făcut mult mai mult decât să mă ghideze fără cusur prin minunata Vale Sfântă și prin surprinzătorul Parc al Cartofului din Peru. Conversațiile noastre, care au avut loc în timpul drumurilor lungi cu mașina prin decoruri pitorești și formidabile, mi-au dat de gândit în timp ce reflectam la relația dintre condițiile de dezvoltare neprielnice și rezistența biologică și mă întrebam ce anume ne-ar putea învăța cartofii poliploizi despre genetica umană. Aș dori să îi mulțumesc și lui chef Yoshihiro Murata din Kikunoi, care este un maestru de neegalat al bucătăriei japoneze. În mod deosebit, înțelegerea profundă a lui chef Murata cu privire la o tehnică de pescuit străveche și puțin cunoscută mi-a stimulat gândirea pentru a găsi unele dintre diferențele de determinare cromozomială a sexelor între speciile de păsări și de mamifere și pentru a privi și implicațiile acestora într-o lumină nouă. Conversațiile noastre despre practicile agricole istorice și contemporane din Japonia și din întreaga lume

m-au îmbogățit cu o mulțime de informații. Aș dori să transmit mulțumiri speciale și tuturor fermierilor, producătorilor și micilor artizani care mi-au oferit din timpul și din cunoștințele lor. Devotamentul uimitor cu care produc neobosit ingredientele specializate necesare pentru washoku continuă să susțină și să permită existența bucătăriei japoneze.

Desigur, le sunt recunoscător tuturor angajaților mei, din trecut și din prezent, dar și cercetătorilor și personalului operativ care mi-au oferit sprijinul necesar pentru a găsi timp să scriu această carte. Pentru eficiența și devotamentul ei fără de pereche, doresc să-i mulțumesc în mod deosebit asistentei mele, Claire Matthews. În ultimele luni, am jonglat cu numeroase fusuri orare, cu câteva taifunuri de mare intensitate și un cutremur puternic, în timp ce călătoream, scriam și faceam cercetare în același timp. Sunt foarte recunoscător că a fost mereu alături de mine, ca să mă ajute să îmi respect programul și să ajung la timp (sau aproape la timp) pentru fiecare cursă de avion și întâlnire și să respect toate termenele de predare.

Această carte poate că nu ar fi existat fără redactorul meu de carte de la Farrar, Straus și Giroux, Colin Dickerman, care a încurajat acest proiect de la bun început. Colin, răbdarea ta în timp ce mă străduiam să-mi refac programul ca să găsesc timpul necesar pentru scris a fost desprinsă din legende. Apreciez în mod deosebit combinația rară de calități de care dai dovadă și care îmbină redactarea exemplară cu comentariile editoriale de înaltă clasă, ambele benefice pentru evoluția manuscrisului în timp. Sunt în continuare impresionat de toți cei pe care am avut ocazia să-i cunosc și cu care am lucrat la FSG și aș vrea să-mi exprim recunoștința și față de restul echipei de la FSG, care a fost implicată profund în realizarea acestei cărți. Printre ei, asistentul editorial Ian Van Wye, editorul de producție Janine Barlow, designerul de copertă Rodrigo Corral, designerul Richard Oriolo, directorul pentru drepturi de traducere Devon Mazzone și, în final, agentul meu, Lottchen Shivers. De asemenea, doresc să mulțumesc și redactorului meu de la Penguin UK, Laura Stickney, al cărei entuziasm cu privire la acest proiect a fost palpabil și contagios încă de la prima noastră întâlnire și ale cărei feedback și comentarii editoriale inspirate le consider vitale pentru acest manuscris. Mai sunt deosebit de recunoscător și restului echipei talentate din Marea Britanie, care i-a inclus pe asistentul editorial Holly Hunter, managerul de marketing Julie Woon și agentul meu de presă din Marea Britanie, Kate Smith.

Mulțumiri din suflet redactorului meu talentat Amanda Moon. Amanda, îți sunt extrem de recunoscător pentru sfaturile la obiect și pentru spiritul tău de observație foarte ager. Întrebările tale profunde, permanente și insistente și toate sugestiile tale au fost deosebit de valoroase. Îți mulțumesc că m-ai provocat să aduc acel nivel suplimentar de claritate și de conectare cu cititorul.

Sunt foarte recunoscător și primilor cititori ai manuscrisului, care au fost mulți și mi-au oferit feedback și comentarii deosebit de valoroase. Doresc să îi mulțumesc în mod special profesorului Han Brunner, a cărui activitate în domeniul științific a fost de mare ajutor pentru mine atunci când am studiat și am scris despre relația dintre genetica umană, dezvoltarea creierului și consecințele existenței unui singur cromozom X. Îi sunt foarte recunoscător doctorului Brunner pentru că și-a făcut timp să parcurgă acest manuscris în detaliu, acordând o atenție specială zonelor aflate în aria sa de expertiză. Îi mulțumesc profesorului William J. Sullivan, care mi-a oferit absolut tot ce era posibil în materie de timp și energie intelectuală, transmițându-mi idei, comentarii și feedback în primele etape ale redactării manuscrisului. Bill, ești un profesionist talentat și pasionat în domeniul comunicării științifice și o ființă umană deosebit de generoasă.

Ca de obicei, mă îndrept către agentul meu și bunul meu prieten, Richard Abate de la 3 Arts. Richard, îți sunt mereu recunoscător pentru sfaturile înțelepte și pentru competența ta creativă. Să nu uităm simțul umorului, care m-a ajutat să rămân cu picioarele pe pământ și să-mi mențin concentrarea în cursul acestui proiect și al tuturor celorlalte proiecte la care am lucrat împreună. Mulțumiri speciale indispensabilei Rachel Kim de la 3 Arts, care s-a asigurat, în mod neobosit, că respectăm planificarea, că suntem organizați și rezonabil de punctuali atunci când a fost vorba de numeroasele termene de predare. Mulțumiri tuturor prietenilor mei, familiei și famigliei, pentru iubirea voastră statornică și pentru sprijinul acordat în decursul anilor. În final, se subînțelege că această carte a fost inspirată de jumătatea mea, căreia îi și este dedicată.

Cuprins

Introducere [Datele problemei](#)

[Reziliantă: De ce femeile sunt mai greu de ..distrus](#)

Dezavantajat: Creierul masculin

Vitalitate: De ce femeile trăiesc mai mult decât bărbații

[Superimunitate: Costurile și beneficiile superiorității genetice](#)

Starea de bine: De ce sănătatea femeilor nu este la fel cu sănătatea bărbaților

[Note](#)
[Mulțumiri](#)